Aus dem Zentrallaboratorium
des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Leiter: Professor Dr. med. A. Rösler-Englhardt

Immunologische Parameter im Serum bei rheumatischen Erkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ursula Bömmel
aus Bad Kissingen

1986

Aus dem Zentrallaboratorium
des Städtischen Rudolf Virchow Krankenhauses Berlin
Leiter: Professor Dr. med. A. Rösler-Englhardt

Immunologische Parameter im Serum bei rheumatischen Erkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ursula Bömmel
aus Bad Kissingen

Referent: Frau Prof. Dr. A. Rösler-Englhardt

Koreferent: Herr Prof. Dr. E. Köttgen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 9. Juni 1986

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	5
II.	THEORETISCHE EINFÜHRUNG	8
1.	Begriffsklärung "Rheumatismus"	8
2.	Einteilung der rheumatischen Erkrankungen	8
3.	Diagnosestellung der rheumatoiden Arthritis (RA)	8
4.	Häufigkeit des Rheumafaktors (RF)	10
III.	MATERIAL UND METHODEN	11
1.	Patienten	11
2.	Bestimmung des RF mit dem Beckman Auto-Immun-Chemie-System	12
3.	Bestimmung des RF mit dem RAHA-Test	13
4.	Umrechnung von IU/ml in Titerstufen	14
5.	Bestimmung der Immunglobuline und des C-reaktiven Proteins (CRP)	15
6.	Bestimmung der antinukleären (ANA) und antimitochondrialen (AMA) Antikörper	15
7.	Bestimmung der zirkulierenden Immunkomplexe	16
8.	Bestimmung des Anti-Streptolysin-O-Gehalts (ASL)	17
IV.	ERGEBNISSE	19
1.	Ergebnisse aus der Gruppe I	19
1.1.	Rheumafaktoren	19
1.2.	Antinukleäre Antikörper (ANA)	24
1.3.	CRP, Immunglobuline und ASL	24
1.4.	Zirkulierende Immunkomplexe (CIC)	24
1.5.1.	Patienten der Klasse I und IIa und des Stadiums I und II	27
1.5.2.	Patienten der Klasse IIb und des Stadiums I und II	28

		Seite
1.5.3.	Patienten der Klasse IIb und des Stadiums III und IV	29
1.5.4.	Patienten der Klasse III und des Stadiums III	30
1.6.	Fallbeschreibungen	31
1.6.1.	Patientin N.E., 70 Jahre	31
1.6.2.	Patientin A.M., 72 Jahre	32
1.6.3.	Patient H.W., 74 Jahre	34
1.6.4.	Patient O.H., 73 Jahre	35
2.	Ergebnisse bei Patienten mit Verdacht auf rheumatoide Arthritis	39
3.	Ergebnisse bei Patienten mit degenerativen Erkrankungen	41
4.	Ergebnisse bei Patienten mit Hepatitis und Cirrhose	44
5.	Ergebnisse bei Patienten mit Malignomen	44
6.	Ergebnisse bei Patienten mit sonstigen Erkrankungen	47
V.	DISKUSSION	60
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	68
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	70

I. EINLEITUNG

In der Diagnostik von rheumatischen Erkrankungen spielen bewährte Tests immer noch eine Rolle in der Beurteilung der Aktivität und Verlaufskontrolle. Zu diesen gehören die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Latex-Teste und spezifische Methoden wie die passive Hämagglutination zum Nachweis von Rheumafaktoren, der Hämolysehemmtest zum Nachweis von Antistreptolysin, die radiale Immundiffusion oder die nephelometrische Bestimmung zum Nachweis von C-reaktivem Protein. Ferner dienen zur Verlaufskontrolle die Bestimmung des Fibrinogens, der Alpha-2- und Gamma-Globulin-Fraktionen in der Serumelektrophorese und des Serumkupferspiegels.

Die BSG nach Westergren ist die überall akzeptierte Standardmethode zur Beurteilung der entzündlichen Aktivität und korreliert gut mit dem Krankheitsverlauf.

Das C-reaktive Protein ist ein unspezifisches Eiweiß, das bei allen entzündlichen Prozessen auftritt. Da es meist nur qualitativ gemessen wurde, war es bisher zur Verlaufskontrolle nicht geeignet. Mit der radialen Immundiffusion und der kinetischen Nephelometrie kann es quantitativ bestimmt werden. Der Vorteil dieser Bestimmung ist darin begründet, daß es unabhängig ist von zwei Faktoren, die die Senkung beeinflußen, nämlich Anämie und Hyperglobulinämie. Nach Berichten der Literatur korreliert das C-reaktive Protein (CRP) gut mit der BSG während des Krankheitsverlaufs (1).

Der Begriff Rheuma-Faktor (RF) steht für eine Familie von Anti-Antikörpern mit der Spezifität für die antigenen Determinanten der Fc-Region des Immunglobulin G. Obwohl Rheumafaktoren in allen Hauptklassen der Immunglobuline vorkommen, dominieren hochmolekulare Immunglobuline der M-Klasse (2,3,4).

Latex-Teste sind weit verbreitete Screening-Tests zum Nachweis des Rheuma-Faktors (5,6). Es handelt sich hierbei um empfindliche, aber nicht spezifische Tests. Sie werden bei zahlreichen anderen Krankheiten positiv (7), unter anderem bei Leberkrankheiten, Viruskrankheiten und verschiedenen bakteriellen Infektionen. In der Literatur sind zahlreiche Fehlerquellen der Latex-Teste beschrieben (8,9,10,11). Ein weniger empfindliches, aber spezifischeres Testsystem ist der Hämagglutinations-Test mit sensibilisierten Schafserythrozyten nach Waaler-Rose (12,13).

In letzter Zeit konnte gezeigt werden, daß einige immunologische Untersuchungen für die Diagnose und immunologische Funktion der rheumatoiden Erkrankungen nützlich sind. Schon 1968 fand Veys eine Tendenz zur positiven Korrelation zwischen Immunglobulinen und Stadien der rheumatoiden Arthritis (14). Stojan und Hasler zeigten, daß Patienten mit hohen Immunglobulinspiegeln durchschnittlich einen schwereren Verlauf der rheumatoiden Arthritis aufwiesen (15). Von vielen Autoren wird ein signifikantes Absinken der Immunglobuline nach Basistherapie beschrieben (16,17,18,19). Nach Lorber geht der Abfall der Immunglobuline mit der klinischen Besserung parallel (18).

Antinukleäre Antikörper (ANA) wurden je nach Literaturangabe bei Patienten mit rheumatoider Arthritis mit weniger als 10 % bis mehr als 70 % Häufigkeit gefunden. Sie werden häufiger bei RF-positiven als bei RF-negativen Patienten gefunden (20,21,22,23,24). Bei ANA-positiven Patienten finden sich häufiger Zeichen rheumatischer Knötchen und Zeichen einer Gelenkzerstörung.

Ein Anhaltspunkt für die Bedeutung von zirkulierenden Immunkomplexen für die Pathogenese der rheumatoiden Arthritis be-

ruht darauf, daß diese Komplexe in der Synovia und in der Synovialflüssigkeit nachgewiesen werden können. Zubler und Mitarbeiter fanden eine signifikante Korrelation zwischen den Werten für zirkulierende Immunkomplexe gemessen mit dem C1q-Bindungstest und dem Nachweis extraartikulärer Läsionen bei der rheumatoiden Arthritis (25). Es wird daher angenommen, daß die Komplexe in der Pathogenese dieser Schäden eine Rolle spielen. Munthe und Natvig hatten gezeigt, daß in den rheumatoiden Knötchen Immunglobuline und Komplement nachweisbar sind (26). Die Autoren halten es für möglich, daß die zirkulierenden Immunkomplexe eine gesteigerte Pathogenität besitzen, wenn der IgM-RF im Medium vorhanden ist. Außerdem soll der Nachweis eines hohen Spiegels dieser Komplexe ein erhöhtes Risiko dieser Patienten darstellen, eine Vaskulitis zu entwickeln.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Rheumafaktoren im Serum mit der kinetischen Nephelometrie und einem modifizierten Waaler-Rose-Test bestimmt, um über die Empfindlichkeit und Spezifität der beiden Methoden eine Aussage machen zu können. Daneben wurden die Seren auch auf Immunglobuline, CRP, Antistreptolysin, ANA und zirkulierende Immunkomplexe untersucht.

II. THEORETISCHE EINFÜHRUNG

1. Begriffsklärung "Rheumatismus"

Unter dem Begriff des Rheumatismus bzw. der rheumatischen Erkrankungen werden Krankheitsbilder zusammengefaßt, deren einziges gemeinsames Charakteristikum, und damit auch Leitsymptom, der Schmerz im Bewegungsapparat ist.

2. Einteilung der rheumatischen Erkrankungen

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die American Rheumatism Association (ARA) teilten die rheumatischen Erkrankungen in vier Hauptgruppen ein: 1. die entzündlichen Gelenk- und Wirbelsäulenprozesse, 2. die degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen, 3. die weichteil-rheumatischen Affektionen und 4. die pararheumatischen Krankheitsbilder, bei denen das rheumatische Symptom, der Schmerz in den Gewebsstrukturen des Bewegungsapparates, nur Zeichen einer anderweitigen Erkrankung ist. Auf eine weitere Unterteilung der verschiedenen Gruppen soll hier verzichtet werden und vielmehr soll näher auf die chronische Polyarthritis (rheumatoide Arthritis) aus der Gruppe 1 eingegangen werden.

3. Diagnosestellung der rheumatoiden Arthritis (RA)

Die Diagnose der RA mit typischem Beginn und klinischen Verlauf ist bereits im Frühstadium möglich, während die Diagnose bei Patienten mit atypischen Erscheinungsformen schwierig sein kann. Es gibt insgesamt elf diagnostische Kriterien (ARA), die in der Tabelle 1 aufgelistet sind. Mit Hilfe dieser Kriterien wird die RA in vier Stadien, nämlich klassisch, definitiv, wahrscheinlich und möglich, eingeteilt. In dieser Studie wurden die Definitionen "klassisch" und "definitiv"

als "sichere RA" und die Definitionen "wahrscheinlich" und "mögliche" als "Verdacht auf RA" zusammengefaßt.

Tabelle 1. Diagnostische Kriterien der RA (27)

	klassisch	definitiv	wahrscheinlich	möglich
1)	Morgensteife			
2)	Arthralgie			
3)	Gelenkschwellung			
4)	polyartikuläre Schwellungen	nicht weniger als 7 Befunde	nicht weniger als 5 Befunde	nicht weniger als 3 Befunde	1),2),3) und 6) und mindestens 2 Befunde mit erhöhter BSG oder CRP und Iritis
5)	symmetrische Schwellungen				
6)	subkutane Knötchen	1) - 5)	wie links	wie links	
7)	charakteristischer Röntgenbefund	über 6 Wochen persistent			
8)	Nachweis von RF				
9)	niedriger Mucinspiegel in der Gelenkflüssigkeit	kein Grund gegen RA	wie links	wie links	kein Grund gegen RA sollte für mindestens 3 Wochen während des ganzen Krankheitsverlaufs angeführt werden können
10)	charakteristische, pathologische Läsionen der Synovia	kann angeführt werden			
11)	charakteristische, histopathologisch nachweisbare Veränderung subkutaner Knötchen				

4. Häufigkeit des RF

Der Nachweis des RF spielt bei der Diagnosestellung der RA eine große Rolle. Je nach Literaturangabe und verwendeter Methode schwankt die Prozentzahl der RF-positiven RA-Fälle zwischen 70 und 85 %. Der Nachweis des RF ist jedoch nicht auf die chronische Polyarthritis beschränkt. Sowohl bei anderen Krankheiten des rheumatischen Formenkreises (Tabelle 2) als auch bei bestimmten internistischen Erkrankungen wie bei der chronisch aggressiven Hepatitis, Lebercirrhose, Pneumokoniosen, der Sarkoidose, der Lues, der Tbc, der Endokarditis lenta und der Lepra kommt der RF gehäuft vor.

Tabelle 2. Vorkommen der Rheumafaktoren bei verschiedenen rheumatischen Erkrankungen (28)

Diagnose	Zahl der untersuchten Fälle	RF-positive Fälle Anzahl	RF-positive Fälle %
Chronische Polyarthritis	20.436	15.195	74,4
Rheumatisches Fieber	1.050	65	6,2
Spondylarthritis ankylosans	2.592	163	6,3
Systemischer Lupus erythematodes	431	154	35,7
Panarteriitis nodosa	162	52	32,1
Dermatomyositis/Polymyositis	92	24	26,1
Progressive Sklerodermie	118	42	35,6
Morbus Reiter	191	11	5,8
Gicht	462	20	4,3
Weichteilrheumatismus	466	34	7,3
Arthrosen und Spondylosen	1.978	95	4,8

Auch bei 10 % der Gesunden über 60 Jahren lassen sich - bei Jüngeren in 2 - 4 % der Fälle - Rheumafaktoren nachweisen.

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Patienten

Die Studie umfaßt die Patientenkollektive A,B und C. Kollektiv A umfaßt alle Patienten von vier ausgewählten Stationen eines Großkrankenhauses, bei denen innerhalb von 10 Wochen eine RF-Bestimmung angefordert worden war (n = 115). Kollektiv B enthält alle Patienten desselben Großkrankenhauses, bei denen innerhalb von 29 Wochen mit der kinetischen Nephelometrie (Auto-Immun-Chemie-System, Beckman Instruments) ein positiver Rheumafaktor ermittelt worden ist (n = 113). Kollektiv C umfaßt alle Patienten, bei denen innerhalb 21 Wochen mit der Immunfluoreszenz Autoantikörper gegen Zellkerne (ANA) oder Mitochondrien (AMA) gefunden worden sind (n = 21).

Die Aufteilung in Gruppen erfolgte nach den aus den Krankengeschichten entnommenen Diagnosen. Die Blutproben wurden routinemäßig nach zwölfstündiger Nahrungskarenz entnommen und am selben Tag mit dem Auto-ICS untersucht. Für die Bestimmung der zirkulierenden Immunkomplexe (CIC) wurden die Seren bei - 80° C eingefroren. Für die Bestimmung der ANA wurden die Seren proportioniert und bei - 20° C eingefroren. Die Bestimmung des RF mit dem RAHA-Test erfolgte ohne vorheriges Einfrieren innerhalb von maximal 3 Tagen. Das Aufbewahren der Seren über 3 Tage hatte keinen Einfluß auf die Aktivität des RF.

2. Bestimmung des RF mit dem Beckman Auto-Immun-Chemie-System (Auto-ICS)

Prinzip:

Nephelometrie basiert auf dem Prinzip der Lichtstreuung. Makromolekulare Komplexe streuen Licht proportional zur Größe und Anzahl der anwesenden Komplexe. Das kinetische Nephelometer mißt die Änderung der Lichtstreuung pro Zeiteinheit ($\Delta s/\Delta t$), die durch die Komplexbildung der Antigen-Antikörper-Reaktion (Ag-Ak-Reaktion) hervorgerufen wird. Im Falle der RF-Bestimmung benutzt man als Antigen hitzeaggregiertes Human-IgG, welches bei Anwesenheit von RF (anti-IgG) mit diesem größere makromolekulare Komplexe bildet. Ein Analyzer-Microcomputer rechnet die gemessene Änderung der Lichtstreuung pro Zeiteinheit in Units pro ml um. Der Analyzer wird mit dem "RF Calibrator Serum" geeicht. Verwendet man unverdünntes Serum, so können Konzentrationen im Bereich von 60 IU/ml bis 400 IU/ml ermittelt werden. Seren, die unter 60 IU/ml liegen, werden als negativ angezeigt. Seren, deren RF-Konzentrationen höher als 400 IU/ml liegen, müssen verdünnt und neu gemessen werden. Mit einer 1:6 Verdünnung können Konzentrationen von 360 - 2400 IU/ml und mit einer 1:36 Verdünnung, Konzentrationen von 2160 bis 9999 IU/ml gemessen werden. Verdünnt wird mit einer fertigen Pufferlösung.

Durchführung:

Verwendet wurde hierbei das RF-Reagent Test Kit (Beckman Instruments). Vor der Messung müssen die Proben 30 Minuten bei 56° C inaktiviert und anschließend fünf Minuten zentrifugiert werden. Danach können die Seren im Nephelometer gemessen werden.

3. Bestimmung des RF mit dem RAHA-Test

Prinzip:

Der RAHA-Test ist ein modifizierter Waaler-Rose-Test, der mit dem Ziel entwickelt wurde, die Streuung der Werte zu verringern und die Empfindlichkeit der Reaktion zu steigern. Es handelt sich um einen indirekten Hämagglutinationstest mit formalinbehandelten, tannierten Schafserythrozyten als Antigen, die mit denaturiertem Kaninchen-IgG sensibilisiert wurden. Als sensibilisierte Schafserythrozyten bezeichnet man Erythrozyten von Schafen, die durch Kontakt mit Ak enthaltendem Kaninchenserum Antikörper-Zell-Komplexe gebildet haben. Diese Komplexe werden durch Seren die RF enthalten agglutiniert. Dieser agglutinierende Faktor reagiert nicht nur mit Kaninchen-IgG, sondern auch mit dem IgG anderer Säugetiere und des Menschen. Im RAHA-Test wird im Gegensatz zur früher üblichen aktiven Immunisierung Kaninchen-IgG passiv mit den Schafserythrozyten verbunden. Die passive Immunisierung erhält die Empfindlichkeit des Tests, ohne daß die Spezifität eingeschränkt wird. Der Packung ist ein Kontrollserum beigelegt, dessen Titer mit 1:160 +/- eine Titerstufe angegeben ist. Um ein falsch positives Ergebnis zu vermeiden, das durch auch normalerweise in Humanseren vorkommende Antikörper gegen Schafserythrozyten zustandekommen kann, verwendet man bei der Herstellung der Serumverdünnungsreihe ein Absorptionsmedium, das wie folgt zusammengesetzt ist: Rinderalbumin, Gummi arabicum, Rinder- und Schafszellmembrankomponenten und Natriumazid in phosphatgepufferter Kochsalzlösung (0,5 M/ pH 7,2).

Durchführung:

In dieser Studie wurde die Testkombination RAHA-Test FD 301 (Fujizoki Pharmaceutical Co., Ltd.) verwendet. Vor Beginn des Tests müssen die Probandenseren 30 Minuten bei 56° C inaktiviert werden. Im nächsten Schritt folgt die Herstellung der Serumverdünnungsreihen mit dem Absorptionsmedium, welche bei Raumtemperatur 30 Minuten inkubieren müssen (Präabsorption). Dann werden die sensibilisierten und die nicht sensibilisierten (zum Überprüfen der 1:20 Verdünnung des Testserums) Erythrozyten hinzugefügt, die Mikrotiterplatte kurz geschüttelt, abgedeckt und bei Raumtemperatur inkubiert. Die Endablesung kann nach 18 - 24 Stunden erfolgen.

4. Umrechnung von IU/ml in Titerstufen

Ein Vergleich von Werten für humane Rheumafaktoren (29), die mit dem Beckman Immun-Chemie-System und mit dem Rapi-Tex-RF-Test (Calbiochem/Behring) ergab unten stehende Umrechnungstabelle (Tabelle 3). Der Rapi-Tex-RF-Test ist ein Latex-Test, bei dem die Polystyrol-Partikel mit Human-γ-Globulin beladen sind.

Tabelle 3. Vergleichbare Ergebnisse des Auto-ICS-RF-Tests und des Rapi-Tex-RF-Tests

Latex-Test Titer	Beckman Auto-ICS IU/ml
1:20 - 1:80	Meßbereichsunterschreitung
1:160	60 - 70
1:320	70 - 140
1:640	140 - 280
1:1280	280 - 560
1:2560	560 - 1120
1:5120	1120 - 2240
1:10240	2240 - 4480
1:20480	4480 - 8960

5. Bestimmung der Immunglobuline und des C-reaktiven Proteins

Immunglobuline und CRP wurden ebenfalls mit dem Auto-ICS (Beckman Instruments) gemessen.
Für die Durchführung wurden folgende Reagenzien (Beckman Instruments) verwendet: Immunglobulin A Reagent Test Kit, Immunglobulin G Reagent Test Kit, Immunglobulin M Reagent Test Kit und C-reactiv Protein Reagent Test Kit. Nachdem die Seren Raumtemperatur angenommen haben, können sie mit dem Auto-ICS gemessen werden.

6. Bestimmung der ANA und AMA

Prinzip:

Die Patientenseren werden auf tierische Gewebsschnitte aufge-

bracht und bilden, falls ANA oder AMA vorhanden sind, in Gegenwart von Fluoreszin-markiertem Antihuman-γ- Globulin stabile fluoreszierende Ag-Ak-Komplexe. Es zeigt sich eine leuchtend grüne Fluoreszenz in den spezifischen Gewebeabschnitten (Kerne der Rattenleber-Zellen bzw. Cytoplasma der distalen Tubuli in der Rattenniere).

Durchführung:

Es wurden die Fluoro-Kit Test Systeme (Clinical Science Inc./ Mast Diagnostica) verwendet. Vor Gebrauch müssen alle Komponenten auf Raumtemperatur gebracht werden und die Patientenseren in Phosphatpuffergemisch (PBS) auf 1:20 verdünnt werden. 1 - 2 Tropfen Probandenserum werden auf jedes Testfeld gegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur in der feuchten Kammer inkubiert. Nach dem Abspülen werden die Objektträger zweimal 5 Minuten in PBS gewaschen. Danach werden 1 - 2 Tropfen Konjugat auf jedes Testfeld gegeben und wieder 30 Minuten bei Raumtemperatur in der feuchten Kammer inkubiert. Danach werden die Objektträger abgespült und erneut zweimal 5 Minuten in PBS gewaschen. Beim letzten Waschgang wird eine Mischung aus Puffer und Evans-Blau zur Gegenfärbung verwendet. Nach dem Abspülen mit aqua dest. wird 1 Tropfen Einschlußmedium auf jedes Testfeld gegeben. Bis zur Beurteilung müssen die Objektträger dunkel gelagert werden.

7. Bestimmung der zirkulierenden Immunkomplexe (CIC)

Prinzip:

Es handelt sich um ein Zweistufenverfahren, das mit einer unter Verwendung von Polyäthylenglykol (PEG) vorgenommenen Ausfällung der CIC beginnt. Außerdem werden nur kleine Mengen (0,5 - 1,0 % Serumkonzentrat) nicht komplexer Bestandteile

mitausfällt. Nach dem Spülen werden die Komplexe wieder aufgelöst und können dann auf die Komponenten IgG, IgM, IgA und Komplementfaktoren C3c und C1q mittels einfacher radialer Immundiffusion analysiert werden.

Durchführung:

Für die Bestimmung der CIC wurde der Merrid CIC profiling Test (Mercia-Brocades Ltd./Dr. Neuling Diagnostika GmbH) benutzt. Die Ausfällung der Immunkomplexe vollzieht sich in drei Schritten. Zwischen den Schritten erfolgt jeweils 20-minütiges Zentrifugieren bei 1500 g und 2 - 4° C, mit anschliessendem Abgießen des Überstands und sorgfältigem Trocknen über Fließpapier. Im ersten Schritt werden die Immunkomplexe mittels PEG-Abscheider (12 %) bei 2 - 4° C (1 - 3 Stunden) ausgefällt. Im zweiten Schritt werden die Komplexe in Spülpuffer mit dem Wirbelmischer wieder aufgeschlämmt. Im dritten Schritt werden die Immunkomplexe in gepufferter Salzlösung mit dem Wirbelmischer aufgeschlämmt und anschließend für die Dauer von 30 Minuten in ein Wasserbad von 37° C gestellt. Die Kontrollpräparate und die Proben können nun auf die Objektträger aufgetragen werden. Die Objektträger müssen dann 48 Stunden bei Raumtemperatur ruhig stehen. Vor dem Messen werden die Präzipitinringe mit Kumasi-Färbungsmittel angefärbt. Die Ringdurchmesser werden anhand einer Tabelle in µg/ml umgerechnet.

8. Bestimmung des Anti-Streptolysin O (ASL)

Prinzip:

Die Bestimmung des Anti-Streptolysin O-Gehalts beruht auf der Tatsache, daß Streptolysin O Erythrozyten hämolysiert und diese Hämolyse durch die neutralisierende Wirkung von

spezifischen Antikörpern verhindert werden kann (Hämolysehemmung).

Durchführung:

Für die Bestimmung des ASL wurde Streptolysin O-Reagenz (Behring Institut) benutzt. Vor Beginn der Messung müssen die Patientenseren 30 Minuten bei 56° C inaktiviert werden. Im ersten Schritt werden Serum-Verdünnungsreihen in Mikrotiterplatten mit Phosphat-Pufferlösung (pH 7,3) hergestellt. Im zweiten Schritt wird zu den Patientenseren und dem Standardserum Streptolysin O-Reagenz hinzugegeben. Nachdem die Mikrotiterplatte gemischt wurde, wird sie 25 min bei 37° C im Brutschrank inkubiert. Dann wird Erythrozyten-Suspension zugesetzt und die Platte wird 45 Minuten bei 37° C inkubiert. Anschließend wird die Platte 2 Minuten bei ca. 2000 Upm (ca. 800 xg) zentrifugiert und abgelesen.

IV. ERGEBNISSE

Patienteneinteilung

Die Patienten wurden aufgrund ihrer Diagnosen in sechs Gruppen eingeteilt:

I. Patienten mit sicherer RA
II. Patienten mit Verdacht auf RA
III. Patienten mit degenerativen Erkrankungen
IV. Patienten mit Lebererkrankungen
V. Patienten mit Malignomen
VI. Patienten mit sonstigen Erkrankungen

1. Ergebnisse aus der Gruppe I

1.1. Rheumafaktoren

Rechnet man die IU/ml dieser Gruppe in Titerstufen um und vergleicht diese mit den Titerstufen, die mit dem RAHA-Test ermittelt worden sind, so ergibt sich folgendes: von den 42 Serumproben der Patienten mit sicherer RA waren mit dem Auto-ICS drei und mit dem RAHA-Test sieben RF-negativ. Die vier Patienten, die mit dem RAHA-Test RF-negativ, mit dem Auto-ICS aber RF-positiv waren, hatten folgende Werte: 110, 119, 726 und 413 IU/ml. Weitere Laborwerte dieser vier Patienten sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4. Laborwerte der RA-Patienten, die mit dem RAHA-Test RF-negativ und mit dem Auto-ICS RF-positiv waren

A-ICS	Latex	IgA	IgG	IgM	CRP	ASL	ANA	zirk. Immunkomplexe IgG	IgM	IgA	C3c	C1q
IU/ml	Titer	mg/dl			mg/dl	IU/ml	Titer	µg/ml				
110	1:320	/	/	/	3,59	100	/	91	Ø	12	13	Ø
119	1:320	942	1800	239	9,29	100	/	/	/	/	/	/
726	1:2560	213	1550	376	/	/	1:20	80	237	6	6	30
413	1:1280	616	1770	145	Ø	1200	/	/	/	/	/	/

Ø = negativ

/ = nicht bestimmt worden

Die nachstehende Tabelle zeigt die Anzahl der Patienten, bei denen die links angegebenen Titerstufen gemessen wurden. Die angegebenen Titerstufen für das Auto-ICS ergaben sich aus der Korrelation des Auto-ICS RF-Tests mit dem Rapi-Tex Test.

Tabelle 5. Verteilung der Patientenserumproben auf die Titerstufen

Titerstufe	RAHA-Test	Auto-ICS
	n = Anzahl der Serumproben	
RF-negativ	7	3
1:80	3	
1:160	9	1
1:320	6	5
1:640	5	10
1:1280	5	10
1:2560	2	8
1:5120	2	2
1:10240	2	3
1:20480	0	0
1:40960	1	0

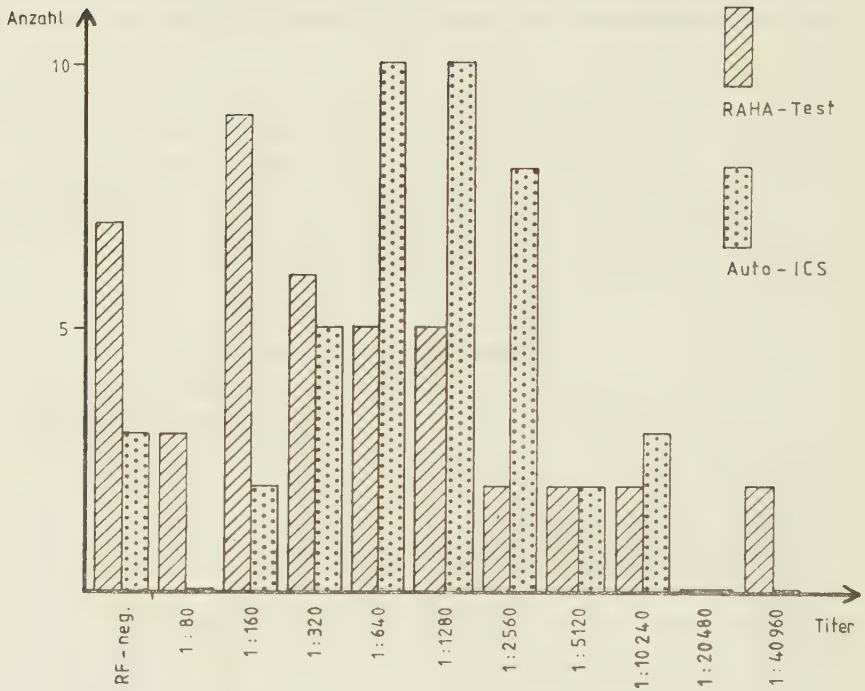

Abb. 1. Verteilung der Patienten auf die Titerstufen

Vergleicht man die Titer, die mit dem Auto-ICS ermittelt worden sind, mit denen des RAHA-Tests, so liegen die des Auto-ICS höher. Eine Graphik, in der die Werte des Auto-ICS in IU/ml zu den Titern des RAHA-Tests in Beziehung gesetzt werden, zeigt folgendes:

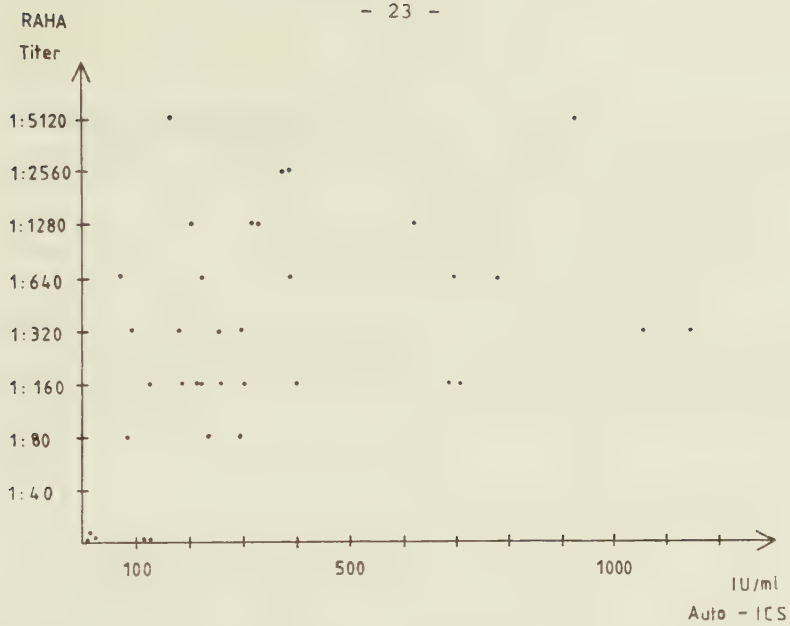

Abb. 2. IU/ml des Auto-ICS - Titerstufen des RAHA-Tests

Vier Wertepaare konnten nicht berücksichtigt werden:

1490 IU/ml - 1:1280
2400 IU/ml - 1:40960
4040 IU/ml - 1:10240
4080 IU/ml - 1:10240

Aus Abbildung 2, wie auch aus Tabelle 13, ist zu ersehen, daß den niedrigen Werten des Auto-ICS nicht unbedingt niedrige Titerstufen des RAHA-Tests parallel gehen und ebensowenig die hohen Werte sich entsprechen. Von den 35 mit beiden Tests RF-positiven Seren haben nur 15 korrespondierende

Titer, wenn eine Streubreite von +/- eine Titerstufe berücksichtigt wird. 17mal zeigt das Nephelometer einen höheren Wert und 3mal der RAHA-Test.

1.2. Antinukleäre Antikörper (ANA)

Von den dreizehn ANA-Untersuchungen dieser Gruppe, fiel die Mehrzahl positiv aus. Die Titer lagen zwischen 1:20 und 1:100. Ein Zusammenhang zur Konzentration des RF konnte nicht nachgewiesen werden.

1.3. CRP, Immunglobuline und ASL

Bei 16 der 24 Patienten der Gruppe I wurde CRP, mitunter im Verlauf mehrmals, bestimmt. Sechs Patienten erwiesen sich als CRP-negativ, während bei den anderen zehn Patienten Werte von 1,2 bis 17,9 mg/dl festgestellt wurden. Es fand sich keine Korrelation zur Aktivität des RF ($r = 0,01$).

Bei 12 Patienten wurden 16mal die Immunglobuline bestimmt. Erhöhte IgA-Werte fanden sich 13mal, erhöhte IgG-Werte 12-mal und erhöhte IgM-Werte 6mal.

Bei 3 Patienten wurden erhöhte ASL-Werte ermittelt: 800, 800 - 1600 und 1200 IU/ml.

1.4. Zirkulierende Immunkomplexe (CIC)

Von den 39 RF-positiven Seren der Gruppe I wurden 35 auf CIC untersucht. Ergebnisse siehe Tabelle 6.

Tabelle 6. Erhöhte CIC-Werte

CIC Komponente	n = Anzahl der Patienten mit erhöhten Werten	CIC-Normalwerte Mittel	+2SD	+3SD
		µg/ml		
IgG	10	55	93	112
IgM	8	23	41	50
IgA	7	16	23	27
C3c	1	12	21	26
C1q	2	28	65	86

1.5. RF-Werte in Beziehung zum klinischen Bild

Die RA wurde, angelehnt an die Klassifikation der American Rheumatism Association (ARA), nach dem Grad der Behinderung, des Fortschreitens der Krankheit und der therapeutischen Reaktion klassifiziert. Tabelle 7 zeigt das Schema der Klassifikation. Die RF-Werte der RA-Patienten sind in nachstehenden Tabellen den Klassen, Stadien und Graden zugeordnet.

Tabelle 7. Klassifikation der rheumatoiden Arthritis

Klassifikation der Behinderung		Klassifikation des Stadiums der Erkrankung		Klassifikation der therapeutischen Ansprechbarkeit	
Klasse	Behinderung	Stadium	Krankheits-fortschritt	Grad	Therapeutische Erfolgsaussichten
I	intakte Funktion	I	beginnend	I	völlige Heilung
IIa	Arthralgie, jedoch normale Funktion	II	leicht	II	erhebliche Besserung
IIb	Bewegungseinschränkung				
III	völlige Unfähigkeit für sich selbst zu sorgen	III	voll entwickelt	III	leichte Besserung
IV	totale körperliche Behinderung	IV	Endstadium	IV	keine Besserung oder Verschlechterung

1.5.1. Patienten der Klasse I und IIa und des Stadiums I und II

Tabelle 8. Ermittelte Werte der oben genannten Patienten

	Klasse	Stadium	Grad	Dauer	BSG	A-ICS IU/ml	Latex Titer	RAHA Titer
1. B.E.	IIa	II	IV	15 J	25/58	395	1:1280	1:160
2. S.M.	IIa	II	IV	30 J	15/38	323	1:1280	1:1280
						200	1:640	1:1280
						691	1:2560	1:640
3. K.A.	I	II	o.T.	20 J	22/55	311	1:1280	1:1280
4. T.A.	IIa	II	o.T.	25 J	99/123	413	1:1280	neg.
5. D.M.	I	II	II	15 J	34/70	1050	1:2560	1:320
6. K.P.	IIa	I	o.T.	3 M	51/95	380	1:1280	1:2560
7. P.F.	IIa	I	o.T.	6 M	20/50	292	1:1280	1:320

o.T. = ohne Therapie
J = Jahre
M = Monate

Der RF der Patienten aus Tabelle 8 liegt zwischen 200 und 1050 IU/ml (Auto-ICS) bzw. zwischen negativ und 1:2560 (RAHA-Test). Der gutartige Verlauf der Erkrankung dieser Patienten ist somit nicht mit niedrigen RF-Konzentrationen gekoppelt.

1.5.2. Patienten der Klasse IIb und des Stadiums I und II

Tabelle 9. Ermittelte Werte der oben genannten Patienten

	Klasse	Stadium	Grad	Dauer	BSG	A-ICS IU/ml	Latex Titer	RAHA Titer
1. H.W.	IIb	II	II	21 J	48/76	110	1:320	neg.
2. K.H.	IIb	II	III	6 J	70/110	773	1:2560	1:640
3. E.I.	IIb	II	II	2 J	n.v.	80	1:320	1:80
						124	1:320	1:160
4. N.E.	IIb	I	n.b.	3 M	54/96	4040	1:10240	1:10240
					36/75	4080	1:10240	1:10240

n.b. = nicht beurteilbar aufgrund der kurzen Krankheitsdauer
n.v. = nicht verwertbar, da gleichzeitige interstitielle Nephritis

In dieser Gruppe war die Streubreite der RF-Werte besonders groß, nämlich von 80 - 4080 IU/ml. Eine ähnliche Verteilung ergab sich auch mit dem RAHA-Test (negativ bis 1:10240).

1.5.3. Patienten der Klasse IIb und des Stadiums III und IV

Tabelle 10. Ermittelte Werte der oben genannten Patienten

	Klasse	Stadium	Grad	Dauer	BSG	A-ICS IU/ml	Latex Titer	RAHA Titer
1. G.M.	IIb	III	III	15 J	40/68	68	1:160	1:640
2. B.L.	IIb	III	II	20 J	86/130	160	1:640	1:5120
						371	1:1280	1:2560
3. O.H.	IIb	III	II	17 J	66/111	290	1:1280	1:80
					152/182	217	1:640	1:160
					105/182	177	1:640	1:320
					44/71	211	1:640	1:160
4. S.F.	IIb	III	IV	20 J	n.g.	92	1:320	1:320
5. A.M.	IIb	IV	II	30 J		251	1:640	1:320
						399	1:1280	1:160
					90/115	253	1:640	1:160
					77/124	231	1:640	1:80
					86/122	701	1:2560	1:160
					125/135	681	1:2560	1:160
6. C.B.	IIb	IV	III	18 M	n.v.	1490	1:5120	1:1280
						221	1:640	1:640
						381	1:1280	1:640
						1140	1:5120	1:320

n.g. = nicht gemacht
n.v. = nicht verwendbar, da gleichzeitige Staphylokokkeninfektion

Auch in dieser Gruppe befinden sich RF-Werte in einem Bereich von 68 - 1490 IU/ml. Patientin C.B., die die höchsten RF-Werte (Auto-ICS) aufweist, unterscheidet sich von den anderen

Patienten durch die erst relativ kurze Dauer ihrer rheumatoiden Arthritis. Ihre BSG ist durch eine gleichzeitige Staphylokokkeninfektion stark erhöht. Der RAHA-Wert liegt in dieser Gruppe einmal deutlich höher (Patientin B.L.) als der nephelometrisch gemessene RF-Wert. Der RF mit dem Auto-ICS hingegen liegt sechsmal höher als der RAHA-Test.

1.5.4. Patienten der Klasse III und des Stadiums III

Tabelle 11. Ermittelte Werte der oben genannten Patienten

	Klasse	Stadium	Grad	Dauer	BSG	A-ICS IU/ml	Latex Titer	RAHA Titer
1. R.A.	III	III	IV	1 J	71/84	183	1:640	1:160
2. P.H.	III	III	IV	8 J	123/130	119	1:320	neg.

Bei diesen beiden Patienten mit schwerem Verlauf, konnten nur relativ niedrige RF-Konzentrationen sowohl mit dem Auto-ICS als auch mit dem RAHA-Test, der bei Patient P.H. sogar negativ ausfiel, festgestellt werden.

1.6. Fallbeschreibungen

1.6.1. Patientin N.E., 70 Jahre

Vorgeschichte:

Seit zwei Jahren dekompensierte Herzinsuffizienz und asthmoide Emphysembronchitis. Seit 3 Monaten rheumatoide Arthritis. Therapie mit Tolectin und Godamed. Ein Monat später wurde ein Leberschaden festgestellt.

Befund:

Schwellungen über den Fingergrund- und Mittelgelenken

Laboruntersuchungen:

BSG 54/96, SGOT 53 U/l, SGPT 59 U/l, aP 51 U/l, Gamma-GT 35 U/l, IgG 1760 mg/dl, IgA 335 mg/dl, IgM 226 mg/dl, S-Eisen 84 ug/dl, Rheumafaktoren 4040 IU/ml (Auto-ICS) und 1:10240 (RAHA-Test), ANA 1:100, ASL 44 IU/ml, CRP 1,2 mg/dl, CIC-Komponente IgG 186 µg/ml, IgM 186 µg/ml, IgA µg/ml, C3c 22 µg/ml und C1q 104 µg/ml.

Leberblindpunktion: Fettleber Stadium II

Therapie: Beginn mit Amuno 3 x 2 Kapseln

Verlauf der BSG: nach 11 Tagen 31/73
nach 17 Tagen 36/75
nach 24 Tagen 47/92

Rheumafaktoren nach 17 Tagen unverändert, Entlassung nach 24 Tagen.

1.6.2. Patientin A.M., 72 Jahre

Vorgeschichte:

Seit 30 Jahren rheumatoide Arthritis. Vor 20 Jahren Gallenoperation, vor 15 Jahren Nierensteinoperation links, seit einigen Jahren kompensierte Herzinsuffizienz bei coronarer Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hochdruck und chronischer Nierenentzündung. 1976 und 1977 stationäre Behandlung wegen der RA. Voltaren nach Bedarf; diese Therapie wird seither fortgeführt. 1979 wieder stationäre Aufnahme wegen Verschlechterung des Zustands. Während dieses Aufenthalts konnte die RA trotz intensiver physikalischer Behandlung und medikamentöser Therapie mit Voltaren nicht wesentlich gebessert werden. Unter Prednisolon konnte die Patientin mobilisiert werden. 1982 Neuaufnahme wegen zunehmender Beschwerden.

Laboruntersuchungen:

BSG 116/155, Serumephorese 35 mg% Gammaglobuline, IgG 1750 mg/dl, IgA 319 mg/dl, IgM 229 mg/dl, ASL Ø, aP 156 U/l, Rheumafaktoren 251 IU/ml (Auto-ICS) und 1:320 (RAHA-Test), CRP 3,42 mg/dl, ANA Ø.

Verlauf:

Therapie mit Voltaren in steigender Dosierung, Amuno 1 Supp. für drei Monate, dann Umsetzung auf Felden, da keine Besserung eingetreten war. Dadurch war eine Mobilisierung möglich. Absetzen der gesamten Therapie nach einigen Monaten. Drei Monate später setzten erneut Schmerzen ein, daher Wiederbeginn der Therapie. Nach Absetzen der medikamentösen Therapie kam es zunächst zu einem Anstieg des CRP von 3,4 auf 5,12 mg/dl, einen Monat später stieg der Wert für IgG auf 2050

mg/dl an. Einen weiteren Monat später kam es zu einem Anstieg des RF von 231 auf 701 IU/ml. Während dieses Monats stieg auch die BSG langsam von 90/115 auf 125/135 an. Am Ende wurde auch ein positiver ANA-Titer von 1:100 nachgewiesen. Siehe auch Tabelle 12.

Tabelle 12. Laborwerte der Patientin A.M.

Datum	A-ICS IU/ml	RAHA Titer	IgA	IgG	IgM	CRP mg/dl	ANA Titer	BSG	Therapie
				mg/dl					
20.1.	251	1:320	319	1750	229	3,42	neg.	/	keine
15.2.	399	1:160	/	/	/	4,2	/	/	keine
30.3.	253	1:160	109	1190	86	5,12	/	90/115	
26.4.	231	1:80	358	2050	267	4,74	/	77/124	Voltaren
25.5.	701	1:160	/	/	/	5,46	1:100	86/122	nach Bedarf
13.6.	681	1:160	/	/	/	3,01	/	125/135	

/ = nicht bestimmt worden

Die zirkulierenden Immunkomplexe zeigten zunächst einen sehr hohen Wert der IgG-Komponente. Dieser sank im Lauf der Monate ab, um gegen Ende der Beobachtungszeit wieder anzusteigen. Die übrigen Komponenten zeigten uncharakteristische Schwankungen.

1.6.3. Patient H.W., 74 Jahre

Vorgeschichte:

Seit etwa 1962 ist eine RA bekannt, die seit 1967 mit Cortison behandelt wird. Mehrere Cortison-Auslaßversuche führten immer wieder zu schweren Rezidiven. Außerdem leidet der Patient an einer kompensierten Herzinsuffizienz, einer chronischen Emphysembronchitis und peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen.

Befund:

Schwellung der Handwurzel- und Fingergrundgelenke beidseits ohne vermehrte Rötung. Der Bewegungsumfang der Wirbelsäule ist in allen Ebenen erheblich eingeschränkt. Die RA ist weitgehend inaktiv.

Laboruntersuchungen:

BSG 48/76, aP 87 U/l, RF 110 IU/ml (Auto-ICS) und negativ (RAHA-Test), CRP 3,59 mg/dl, ASL 100 IU/ml, CIC Komponente IgG 91 µg/ml, IgM Ø , IgA 12 µg/ml, C3c 13 µg/ml und C1q Ø.

Verlauf:

Der Patient hat wegen seiner RA 16 Jahre lang täglich 4 mg Urbason eingenommen. Jetzt traten Schmerzen im LWS-Bereich auf. Die Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule ergab eine allgemeine Osteoporose mit Zusammenbruch des 3. LWK. Nach Absetzen des Urbasons kam es zu einer ulcerösen Glossitis. Die Behandlung der RA erfolgte allein symptomatisch, wobei der Patient mit 2 x 1 Kapsel Felden weitgehend beschwerdefrei wurde und unter Benutzung eines Stocks wieder gehen

konnte. Zudem wurde dem Patienten ein Korsett verordnet und er konnte wieder nach Hause entlassen werden.

1.6.4. Patient O.H., 73 Jahre

Vorgeschichte:

Seit 20 Jahren ist eine RA bekannt, weswegen der Patient auch schon öfters in stationärer Behandlung war. Eine Goldtherapie und ein Therapieversuch mit Penicillamin mußten wegen renaler Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Befund:

Deformitäten an allen Gelenken. Infiziertes Ulcus an der rechten Großzehe.

Laboruntersuchungen:

BSG 59/117, RF im Verlauf (Auto-ICS) 290, 217, 177 und 211 IU/ml und (RAHA-Test) 1:80 bis 1:320, IgA 197 mg/dl, IgG 1410 mg/dl, IgM 75 mg/dl, CRP 2,65 mg/dl, ASL 800 U/l, CIC im Normbereich.

Verlauf:

Die Aufnahme erfolgte wegen Zunahme der Beschwerden und fortschreitender Immobilisierung. Die rechte Großzehe mußte entfernt werden. Die RA wurde physikalisch behandelt. Bei Bedarf nahm der Patient 1 Tablette Phenylbutazon. Er wurde beschwerdefrei und konnte in ambulante Weiterbehandlung entlassen werden.

1.7. Tabelle mit allen Werten der Patienten aus der Gruppe I

Tabelle 13. Laborwerte und Klassifikation der Patienten mit RA

	Datum	RF A-ICS IU/ml	RF Latex Titer	RF RAHA Titer	IgA	IgG	IgM	CRP	ASL	ANA	zirk. Immunkomplexe IgG	IgM	IgA	C3c	C1q	BSG	Klasse	Stadium	Grad	Dauer
					mg/dl			mg/dl	IU/ml	Titer	µg/ml									
1.H.W.	13.1.	110	1:320	Ø	/	/	/	3,59	100	/	91	Ø	12	13	Ø	48/76	IIb	II	II	21 J
2.A.M.	20.1.	251	1:640	1:320	319	1750	229	3,42	Ø	Ø	179	37	27	9	Ø	/	IIb	IV	II	30 J
	15.2.	399	1:1280	1:160	/	/	/	4,2	/	/	26	12	10	7	Ø	/				
	30.3.	253	1:640	1:160	109	1190	86	5,12	50	/	30	16	10	8	Ø	90/115				
	26.4.	231	1:640	1:80	358	2050	267	4,74	50	/	38	45	16	7	Ø	77/124				
	25.5.	701	1:2560	1:160	/	/	/	5,46	/	1:100	10	5	6	9	Ø	86/122				
	13.6.	681	1:2560	1:160	/	/	/	3,01	75	/	70	19	16	9	Ø	125/135				
3.G.M.	26.1.	68	1:160	1:640	/	/	/	2,66	50	/	112	30	25	13	Ø	40/68	IIb	III	III	15 J
4.K.P.	4.2.	380	1:1280	1:2560	/	/	/	/	/	1:50	70	Ø	13	9	Ø	51/95	II	I	o.T.	3 M
5.B.L.	7.2.	160	1:640	1:5120	/	/	/	11,5	800	/	66	49	20	Ø	Ø	86/130	IIb	III	II	20 J
	15.2.	371	1:1280	1:2560	/	/	/	13,8	/	/	61	12	13	6	Ø	/				
6.B.E.	21.2.	395	1:1280	1:160	/	/	/	Ø	100	/	43	5	13	9	30	25/58	II	II	IV	15 J
7.M.E.	23.2.	920	1:2560	1:5120	492	1960	685	/	/	/	220	237	25	12	Ø	x)				
	11.3.	2400	1:10240	1:40960	/	/	/	7,71	50	/	112	94	16	8	5					

Fortsetzung von Tabelle 13.

	Datum	RF A-ICS IU/ml	RF Latex Titer	RF RAHA Titer	IgA	IgG	IgM	CRP	ASL	ANA	zirk. Immunkomplexe IgG	IgM	IgA	C3c	C1q	BSG	Klasse	Stadium	Grad	Dauer
					mg/dl			mg/dl	IU/ml	Titer	µg/ml									
8. K.H.	8.4.	773	1:2560	1:640	/	/	/	/	/	/	43	16	16	7	Ø	70/110	IIb	II	III	6 J
9. S.F.	13.4.	91	1:320	1:320	/	/	/	Ø	Ø	/	/	/	/	/	/	/	IIb	III	IV	20 J
10.O.H.	28.2.	290	1:1280	1:80	197	1410	75	/	/	/	38	12	18	8	Ø	66/111	IIb	III	II	17 J
	16.3.	217	1:640	1:160	/	/	/	2,65	800	/	52	16	20	8	Ø	152/182				
	28.3.	177	1:640	1:320	/	/	/	4,15	/	/	43	5	13	9	Ø	105/182				
	15.4.	211	1:640	1:160	/	/	/	/	1600	/	56	9	25	11	Ø	44/71				
11.R.A.	25.4.	183	1:640	1:160	/	/	/	Ø	100	/	56	16	20	7	13	71/84	III	III	IV	1 J
12.S.M.	27.4.	323	1:1280	1:1280	/	/	/	Ø	50	/	34	23	22	9	13	15/38	IIa	II	IV	30 J
	13.5.	200	1:640	1:1280	/	/	/	Ø	50	/	43	19	22	11	21	22/60				
	26.5.	691	1:2560	1:640	/	/	/	Ø	50	Ø	26	58	Ø	6	Ø	/				
13.P.H.	6.6.	119	1:320	Ø	942	1800	239	9,29	100	/	/	/	/	/	/	123/130	III	III	IV	8 J
14.C.B.	16.6.	1490	1:5120	1:1280	409	2150	186	17,9	50	1:20	96	19	25	9	5	n.v.				
	27.6.	221	1:640	1:640	/	/	/	/	150	/	22	19	6	Ø	5					
	4.7.	381	1:1280	1:640	518	3540	182	/	/	1:20	124	16	22	11	Ø					
	20.7.	1140	1:5120	1:320	327	2050	137	/	55	/	66	23	20	14	21					
15.N.E.	6.7.	4040	1:10240	1:10240	313	1650	208	1,21	55	1:100	186	186	9	22	104	54/96	IIb	I	n.b.	3 M
	20.7.	4080	1:10240	1:10240	/	/	/	/	/	/	154	140	29	13	104	36/75				

Fortsetzung von Tabelle 13.

	Datum	RF A-ICS IU/ml	RF Latex Titer	RF RAHA Titer	IgA	IgG	IgM	CRP	ASL	ANA	zirk. Immunkomplexe IgG	IgM	IgA	C3c	C1q	BSG	Klasse	Stadium	Grad	Dauer	
					mg/dl			mg/dl	IU/ml	Titer	µg/ml										
16.G.G.	7.7.	726	1:2560	Ø	213	1550	376	/	/	1:20	80	237	6	6	30	x)					
17.P.F.	18.7.	292	1:1280	1:320	550	1120	77	Ø	225	1:20	101	30	Ø	18	33	20/50	IIa	I	o.T.	6	M
18.L.H.	10.5.	616	1:2560	1:1280	/	/	/	/	/	1:20	/	/	/	/	/	x)					
19.K.A.	8.7.	311	1:1280	1:1280	397	1350	83	/	/	1:20	/	/	/	/	/	22/55	I	II	o.T.	20	J
20.E.I.	22.4.	80	1:320	1:80	/	/	/	/	/	/	70	12	24	9	Ø	n.v.	IIb	II	II	2	J
	28.7.	124	1:320	1:160	394	1880	82	/	/	1:100	44	Ø	10	4	Ø						
21.D.M.	29.7.	1050	1:2560	1:320	551	1830	162	/	/	1:100	63	17	12	7	21	34/70	I	II	II	15	J
22.T.A.	1.8.	413	1:1280	Ø	616	1770	145	Ø	1200	/	/	/	/	/	/	99/123	IIa	II	o.T.	25	J
23.S.G.	1.3.	Ø		Ø	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	x)					
24.S.J.	16.3.	Ø		Ø	/	/	/	1,45	100	/	/	/	/	/	/	x)					
	19.4.	Ø		Ø	/	/	/	4,18	50	/	/	/	/	/	/						

o.T. = ohne Therapie
n.v. = nicht verwertbar
n.b. = nicht beurteilbar
n.g. = nicht gemacht
x) = nähere Informationen waren nicht erhältlich
Ø = negativ
/ = nicht bestimmt worden

2. Ergebnisse, bei Patienten mit Verdacht auf RA

Alle zehn Serumproben dieser Gruppe sind RF-positiv. Nur bei Patientin H.E. lagen die am Auto-ICS gemessenen Werte bei zwei Kontrollen erheblich höher als mit dem RAHA-Test. An einem Tag wurden auch die zirkulierenden Immunkomplexe gemessen, wobei sich herausstellte, daß die Komponenten IgG und IgM stark erhöht waren. Später kam es zu einem starken Anstieg der drei Immunglobuline IgA, IgG und IgM und die Bestimmung der ANA ergab einen Titer von 1:400. Bei einem anderen Patienten waren ebenfalls die CIC, mit den Anteilen IgG und IgM, erhöht; der ANA-Titer war mit 1:100 positiv. Werte siehe Tabelle 14.

Tabelle 14. Laborwerte der Patienten mit Verdacht auf RA

	Datum	RF A-ICS IU/ml	RF Latex Titer	RF RAHA Titer	IgA	IgG mg/dl	IgM	CRP mg/dl	ASL IU/ml	ANA Titer	zirk. Immunkomplexe IgG µg/ml	IgM	IgA	C3c	C1q
1. R.R.	13.1.	245	1:640	1:2560	/	/	/	Ø	/	/	142	41	27	11	Ø
	11.3.	195	1:640	1:1280	/	/	/	/	/	/	34	12	14	7	Ø
	11.4.	318	1:1280	1:1280	/	/	/	/	/	/	70	26	14	9	Ø
	31.5.	253	1:640	1:640	/	/	/	/	/	/	47	16	16	9	Ø
	27.6.	174	1:640	1:640	230	1190	185	Ø	/	1:100	30	84	5	Ø	21
2. S.E.	27.1.	421	1:1280	1:5120	/	/	/	/	/	Ø	/	/	/	/	/
3. H.E.	10.2.	331	1:1280	1:160	329	1260	210	0,7	100	/	107	145	18	10	Ø
	21.2.	374	1:1280	1:80	585	3620	354	1,4	/	1:400	/	/	/	/	/
4. G.B.	10.2.	97	1:320	1:1280	/	/	/	0,6	100	/	47	Ø	14	Ø	Ø
5. A.H.	11.3.	86	1:320	1:320	363	1120	131	Ø	100	/	30	12	20	9	Ø

/ = nicht bestimmt worden

Ø = negativ

3. Ergebnisse bei Patienten mit degenerativen Erkrankungen

Acht Patienten hatten mit der nephelometrischen Methode einen positiven RF. Dieses Ergebnis bestätigte der RAHA-Test nur in vier Fällen. Die vier, vom RAHA-Test als RF-negativ deklarierten Patienten, wurden auch am Auto-ICS nur mit niedrigen Werten, nämlich 69, 79, 63 und 64 IU/ml, gemessen. Die CIC dieser vier Seren lagen, bis auf die IgG-Komponente bei Patient S.H., im Normbereich. Bei Patient T.R. lagen das CRP mit 10,2 mg/dl und das IgG mit 2340 mg/dl weit über dem Normbereich. Die ermittelten RF-Konzentrationen, der mit beiden Methoden RF-positiven Seren, waren weitgehend ähnlich. Die Immunglobuline IgG und IgM waren nicht erhöht, wohingegen die IgA-Konzentrationen bei allen vier Seren über 280 mg/dl lagen. Bei der Patientin S.E. fiel der CRP-Wert von 22,5 auf 1,4 mg/dl. Im Serum der Patientin E.E. lag der CRP-Wert unter 1,2 mg/dl. Oberhalb des +2 SD-Bereichs der CIC lag bei Patientin S.E. an einem Tag die IgA-Komponente und an einem weiteren Tag die IgM-, IgA-, C3c- und C1q-Komponente. Bei Patientin E.E. waren einmal die IgM-Komponente mit 103 µg/ml und die C1q-Komponente mit 100 µg/ml besonders auffällig.

In den Seren der anderen 28 Patienten dieser Gruppe wurden weder mit dem Auto-ICS noch mit dem RAHA-Test RF nachgewiesen. Zweimal war CRP positiv. Die ASL-Werte lagen bis auf zwei Ausnahmen im Normbereich. Werte siehe Tabelle 15.

Tabelle 15. Laborwerte der Patienten mit degenerativen Erkrankungen

	RF A-ICS	RF Latex	RF RAHA	IgA	IgG	IgM	CRP	ASL	Zirk. Immunkomplexe IgG	IgM	IgA	C3c	C1q
	IU/ml	Titer	Titer	mg/dl			mg/dl	IU/ml	µg/ml				
1. G.E.	69	1:160	Ø	/	/	/	0,6	100	34	9	10	6	Ø
2. T.R.	79	1:320	Ø	215	2340	136	10,2	50	61	5	10	9	Ø
3. S.H.	63	1:160	Ø	/	/	/	Ø	Ø	96	23	20	13	Ø
4. P.E.	64	1:160	Ø	/	/	/	Ø	100	38	Ø	25	9	Ø
5. S.E.	95	1:320	1:160	488	966	64	22,5	600	52	26	27	13	15
	97	1:320	1:320	484	957	58	1,4	150	61	45	39	41	68
6. E.E.	962	1:2560	1:640	341	1040	193	Ø	450	/	/	/	/	/
	904	1:2560	1:1280	321	946	179	/	300	91	103	13	21	100
7. E.G.	Ø		Ø	188	1350	145	/	/	/	/	/	/	/
8. H.L.	Ø		Ø	/	/	/	Ø	50	/	/	/	/	/
9. F.E.	Ø		Ø	/	/	/	Ø	Ø	/	/	/	/	/
10. K.H.	Ø		Ø	/	/	/	6,8	Ø	/	/	/	/	/
11. K.S.	Ø		Ø	/	/	/	Ø	100	/	/	/	/	/
12. S.A.	Ø		Ø	/	/	/	Ø	100	/	/	/	/	/
13. S.E.	Ø		Ø	103	1090	84	Ø	50	/	/	/	/	/
14. K.H.	Ø		Ø	/	/	/	Ø	100	/	/	/	/	/
15. G.R.	Ø		Ø	/	/	/	Ø	100	/	/	/	/	/
16. S.H.	Ø		Ø	/	/	/	Ø	200	/	/	/	/	/

Fortsetzung von Tabelle 15.

	RF A-ICS IU/ml	RF Latex Titer	RF RAHA Titer	IgA	IgG	IgM mg/dl	CRP mg/dl	ASL IU/ml	zirk. Immunkomplexe IgG	IgM	IgA	C3c	C1q µg/ml
17.G.H.	Ø		Ø	126	927	59	Ø	50	/	/	/	/	/
18.V.E.	Ø		Ø	/	/	/	/	100	/	/	/	/	/
19.G.F.	Ø		Ø	/	/	/	/	Ø	/	/	/	/	/
20.R.H.	Ø		Ø	/	/	/	Ø	Ø	/	/	/	/	/
21.R.M.	Ø		Ø	/	/	/	Ø	100	/	/	/	/	/
22.R.E.	Ø		Ø	/	/	/	Ø	200	/	/	/	/	/
23.A.F.	Ø		Ø	217	1270	153	/	50	/	/	/	/	/
24.B.P.	Ø		Ø	223	1110	74	/	100	/	/	/	/	/
25.L.H.	Ø		Ø	/	/	/	Ø	200	/	/	/	/	/
26.S.H.	Ø		Ø	/	/	/	2,0	100	/	/	/	/	/
27.P.S.	Ø		Ø	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
28.K.P.	Ø		Ø	/	/	/	Ø	200	/	/	/	/	/
29.K.R.	Ø		Ø	/	/	/	Ø	400	/	/	/	/	/
30.K.H.	Ø		Ø	/	/	/	Ø	50	/	/	/	/	/
31.M.A.	Ø		Ø	/	/	/	Ø	800	/	/	/	/	/
32.W.J.	Ø		Ø	/	/	/	Ø	100	/	/	/	/	/
33.Q.I.	Ø		Ø	/	/	/	Ø	100	/	/	/	/	/
34.S.O.	Ø		Ø	/	/	/	Ø	/	/	/	/	/	/

4. Ergebnisse bei Patienten mit Hepatitis und Cirrhose

Nephelometrisch fand sich bei zwei Patienten mit Hepatitis eine RF-Konzentration von 92 und 62 IU/ml, während mit dem RAHA-Test kein RF nachgewiesen werden konnte. Bei den Patienten mit Cirrhose fand sich einmal ein positiver RF mit dem RAHA-Test, während das Auto-ICS dreimal einen positiven RF angab. ANA fanden sich auch in dieser Gruppe unregelmäßig (negativ bis 1:100). Werte siehe Tabelle 16.

5. Ergebnisse bei Patienten mit Malignomen

Auch unter diesen fanden sich solche mit positivem RF. Von den 7 Serumproben, die am Auto-ICS als RF-positiv ermittelt worden sind, wurden nur 4 auch mit dem RAHA-Test als RF-positiv beurteilt. Bei Patient F.M. war das IgG und bei den Patientinnen H.I. und N.A. das IgA erhöht. Die 5 CRP-Bestimmungen ergaben Werte von 3,23 bis 19,7 mg/dl. Werte siehe Tabelle 17.

Tabelle 16. Laborwerte der Patienten mit Hepatitis und Cirrhose

	RF A-ICS IU/ml	RF Latex Titer	RAHA Titer	IgA mg/dl	IgG mg/dl	IgM mg/dl	CRP mg/dl	ASL IU/ml	ANA Titer	AMA Titer	zirk. Immunkomplexe IgG µg/ml	IgM µg/ml	IgA µg/ml	C3c µg/ml	C1q µg/ml	Diagnose
1. E.M.	Ø		Ø	238	1080	1360	Ø	/	/	/	/	/	/	/	/	Hepatitis A
2. H.F.	Ø		Ø	/	/	/	6,1	400	/	/	/	/	/	/	/	chron.aggressive H.
3. C.H.	Ø		Ø	/	/	/	/	/	1:20	/	/	/	/	/	/	NonA-NonB-Hepatitis
4. L.A.	Ø		Ø	34	2190	347	/	/	/	/	/	/	/	/	/	NonA-NonB-Hepatitis
5. W.S.	Ø		Ø	733	4200	622	/	/	Ø	1:3200	/	/	/	/	/	chron.aggressive H.
6. K.M.	Ø		Ø	/	/	/	/	/	/	1:800	/	/	/	/	/	primär biliäre C.
7. N.I.	Ø		Ø	/	/	/	/	/	Ø	1:400	/	/	/	/	/	primär biliäre C.
8. P.S.	Ø		Ø	359	1400	157	/	/	1:20	Ø	/	/	/	/	/	Alkoholcirrhose
9. K.A.	92	1:320	Ø	/	/	/	/	/	Ø	Ø	43	Ø	Ø	Ø	Ø	NonA-NonB-Hepatitis
10. H.H.	62	1:160	Ø	118	1210	108	Ø	50	1:100	/	43	30	12	9	15	chron.aggressive H.
11. K.S.	78	1:320	Ø	266	3774	42	Ø	100	/	/	34	Ø	Ø	Ø	Ø	Alkoholcirrhose
12. L.H.	83	1:320	1:160	302	1960	378	Ø	100	/	/	61	26	16	Ø	Ø	dekomp. Cirrhose
13. F.A.	226	1:640	Ø	324	839	293	/	/	/	/	47	26	25	9	Ø	Alkoholcirrhose

H. = Hepatitis

C. = Cirrhose

Tabelle 17. Laborwerte der Patienten mit Malignomen

	RF A-ICS IU/ml	RF Latex Titer	RF RAHA Titer	IgA mg/dl	IgG mg/dl	IgM mg/dl	CRP mg/dl	ASL IU/ml	ANA Titer	zirk. Immunkomplexe IgG µg/ml	IgM µg/ml	IgA µg/ml	C3c µg/ml	C1q µg/ml	Diagnose
1. H.I.	135	1:320	1:1280	763	961	78	19,7	Ø	/	30	Ø	18	Ø	Ø	Leiomyosarkom
2. G.M.	273	1:640	1:320	262	1260	210	3,4	Ø	/	34	Ø	Ø	Ø	Ø	metastasierendes Mamma-Carcinom
3. N.A.	379	1:1280	1:5120	380	1100	159	/	/	/	38	23	13	8	5	metastasierendes
	319	1:1280	1:2560	/	/	/	/	/	/	34	19	20	9	5	Ovarialcarcinom
4. B.U.	80	1:320	Ø	/	/	/	14,1	50	/	26	Ø	12	10	Ø	Pleuramesotheliom
	91	1:320	Ø	/	/	/	19,0	75	Ø	18	Ø	12	6	Ø	
5. F.M.	100	1:320	Ø	260	2150	114	3,2	3200	/	91	62	13	15	96	Tumorverdacht
6. R.E.	Ø		Ø	/	/	/	/	100	/	/	/	/	/	/	Uteruscarcinom
7. K.E.	Ø		Ø	291	1470	57	/	100	/	/	/	/	/	/	Hypernephrom
8. B.G.	Ø		Ø	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	Wirbelkörper-metastase
9. S.K.	Ø		Ø	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	Bronchialcarcinom

6. Ergebnisse bei Patienten mit sonstigen Erkrankungen

In dieser Gruppe werden 44 RF-positive und 96 RF-negative (mit dem Auto-ICS) zusammengefaßt. Diagnosen siehe Tabelle 19. Im Gegensatz dazu wurden mit dem RAHA-Test nur 19 Seren als RF-positiv befunden. Die Seren, die mit dem RAHA-Test als RF-negativ ermittelt wurden, wurden am Auto-ICS mit Werten von 62 bis 326 IU/ml gemessen. Auffallend war im Vergleich der RF-Konzentrationen noch die Patientin H.E., bei der 1mal mit dem Auto-ICS kein RF, mittels des RAHA-Tests jedoch ein Titer von 1: 1280 bestimmt wurde. Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf die RF-positiven Patienten dieser Gruppe. Erhöhte IgA-Werte fanden sich 20mal, erhöhte IgG-Werte 7mal und erhöhte IgM-Werte 10mal. Die zirkulierenden Immunkomplexe wurden 36mal bestimmt (Normalwerte siehe Tabelle 6, Seite 25). Ergebnisse siehe Tabelle 18. Die Auswertung der 32 CRP-Bestimmungen ergab 19mal einen negativen und 13mal einen positiven Befund (0,8 bis 36,5 mg/dl). Die ANA wurden 20mal angesetzt und 7mal als negativ, 9mal mit 1:20, 3mal mit 1:50 und 1mal mit 1:200 gefunden.
In diese Gruppe gehören auch noch 96 RF-negative Seren. Neben der RF-Bestimmung mit dem Nephelometer und dem RAHA-Test wurden auch in den meisten Fällen das CRP und die ASL-Konzentration bestimmt. Siehe Tabelle 19.

Tabelle 18. Erhöhte CIC-Werte in der Gruppe VI

CIC Komponente	n = Anzahl der Patienten mit erhöhten Werten
IgG	2
IgM	9
IgA	5
C3c	0
C1q	3

Tabelle 19. Laborwerte der Patienten mit sonstigen Erkrankungen (Gruppe VI)

	Datum	RF A-ICS IU/ml	RF Latex Titer	RF RAHA Titer	IgA	IgG	IgM	CRP	ASL	zirk. Immunkomplexe ANA Titer	IgG	IgM	IgA	C3c	C1q	Diagnose
					mg/dl			mg/dl	IU/ml		µg/ml					
1. M.U.	27.1.	195	1:640	1:1280	/	/	/	Ø	50	/	56	Ø	Ø	Ø	Ø	Hallux valgus bds.
	31.1.	245	1:640	1:2560	/	/	/	Ø	100	/	/	/	/	/	/	
2. T.E.	14.2.	85	1:320	Ø	318	1080	211	0,8	200	/	26	Ø	12	5	Ø	inkompletter Zentralvenenverschluß
3. S.G.	1.3.	2/2	1:640	Ø	/	/	/	4,7	Ø	Ø	43	23	13	10	Ø	Chorioretinitis
	3.3.	180	1:640	Ø	289	1410	227	/	/	1:20	/	/	/	/	/	
	6.4.	181	1:640	Ø	251	1170	161	11,8	100	/	43	19	16	9	Ø	
4. H.E.	17.3.	71	1:320	1:320	574	1060	144	Ø	400	/	43	23	18	9	5	Diabetes mellitus, Glomerulosklerose
	21.3.	Ø		1:1280	/	/	/	/	/	1:50	/	/	/	/	/	
	25.3.	80	1:320	1:1280	/	/	/	Ø	200	1:50	34	12	20	9	Ø	(Kimmelstiel-Wilson) Gonarthrose
	15.4.	61	1:160	1:640	545	1130	138	Ø	400	1:50	34	12	20	10	10	toxische Hepatose
5. K.H.	18.3.	322	1:1280	1:320	/	/	/	Ø	200	/	34	9	14	9	Ø	Arterienastverschluß
6. W.E.	7.4.	103	1:320	1:160	827	278	248	/	/	/	30	9	13	8	Ø	Pneumonie
7. J.H.	8.4.	71	1:320	1:640	310	1430	88	1,2	400	/	43	16	14	9	Ø	Diabetes mellitus, diabet.Glomerulopathie, Hyperlipoproteinämie Typ IV
8. U.H.	25.4.	75	1:320	Ø	/	/	/	1,8	200	/	43	30	20	Ø	Ø	Herzinsuffizienz, Lungenödem

Fortsetzung von Tabelle 19.

	Datum	RF A-ICS IU/ml	RF Latex Titer	RF RAHA Titer	IgA	IgG	IgM	CRP	ASL	ANA	zirk. Immunkomplexe IgG	IgM	IgA	C3c	C1q	Diagnose
					mg/dl			mg/dl	IU/ml	Titer	µg/ml					
9. S.C.	25.4.	75	1:320	Ø	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	Herzinsuffizienz
10. P.A.	25.4.	75	1:320	Ø	172	881	194	Ø	Ø	/	43	Ø	16	9	Ø	Glaukomanfall
11. R.K.	2.5.	120	1:320	Ø	/	/	/	Ø	50	/	47	Ø	25	10	Ø	Emphysembronchitis
12. S.E.	18.5.	1300	1:5120	1:5120	458	1120	120	2,7	50	/	61	34	34	13	43	Diabetes mellitus
	6.6.	813	1:2560	1:1280	369	960	97	1,2	100	/	30	34	10	11	60	Arteriitis temp., Cystopyelitis,
	13.6.	674	1:2560	1:2560	375	976	103	Ø	75	/	22	16	18	9	Ø	Hypertonie
	16.6	744	1:2560	1:2560	/	/	/	Ø	100	1:20	/	/	/	/	/	
13. L.A.	30.5.	105	1:320	Ø	/	/	/	/	50	1:20	43	12	13	9	Ø	Perimyokarditis
14. H.E.	2.6.	66	1:160	Ø	1230	1330	47	36,5	50	/	43	Ø	27	9	Ø	AVK bei Diabetes m. Osteomyelitis
15. U.S.	3.6.	181	1:640	1:40	219	1120	282	Ø	200	/	/	/	/	/	/	Riesenzellfibrom
	27.6.	104	1:320	1:80	/	/	/	Ø	300	1:20	66	103	13	14	27	am Handgelenk
16. K.P.	3.6.	209	1:640	Ø	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	Synkope bei dekomp. Diabetes mellitus
17. S.U.	7.6.	149	1:640	Ø	301	1470	107	/	50	/	43	49	14	14	68	Ulcus duodeni
18. S.L.	7.6.	557	1:1280	1:320	403	1000	89	/	/	1:20	/	/	/	/	/	Lupus erythematodes
19. K.R.	2.6.	72	1:320	Ø	/	/	/	/	/	1:20	/	/	/	/	/	Coma diabeticum
20. F.H.	20.6.	202	1:640	1:320	84	1120	324	/	/	1:200	22	71	Ø	5	15	Marchiafava
21. G.M.	4.5.	112	1:320	Ø	10	1450	59	1,4	100	/	47	19	Ø	10	Ø	dekompensierte Herzinsuffizienz

Fortsetzung von Tabelle 19.

	Datum	RF A-ICS IU/ml	RF Latex Titer	RF RAHA Titer	IgA	IgG	IgM	CRP	ASL	ANA	zirk. Immunkomplexe IgG	IgM	IgA	C3c	C1q	Diagnose
						mg/dl		mg/dl	IU/ml	Titer			µg/ml			
22.	F.K. 19.7.	62	1:160	Ø	153	845	252	1,5	55	1:20	43	84	20	14	30	schwergradige hypochrome Anämie
23.	A.D. 20.7.	72	1:320	1:80	227	998	239	Ø	150	1:20	61	62	41	14	21	Fistel am Sprunggelenk
24.	B.K. 26.7.	68	1:160	Ø	325	1320	98	Ø	600	Ø	43	6	18	6	Ø	chron. rezidivierende Epicondylitis
25.	H.K. 26.7.	100	1:320	Ø	224	925	175	Ø	/	/	26	9	13	9	Ø	Myokardinsuffizienz Schilddrüsenadenom
26.	Z.R. 27.7.	149	1:640	Ø	155	957	303	Ø	75	Ø	26	49	6	6	30	Chorioretinitis
	29.7.	165	1:640	Ø	140	842	256	Ø	75	/	/	/	/	/	/	
27.	B.K. 27.7.	163	1:640	Ø	324	2260	682	1,2	110	1:20	58	24	12	3	Ø	Dressler-Syndrom
28.	S.S. 28.7.	78	1:320	Ø	164	1070	91	2,1	50	Ø	47	16	13	10	Ø	Arthritis urica
29.	D.G. 13.4.	326	1:1280	Ø	320	4040	117	Ø	/	/	66	45	13	8	5	Plasmocytom
	25.4.	168	1:640	Ø	364	3880	109	/	3200	Ø	91	16	25	10	Ø	
	2.6.	199	1:640	Ø	323	2690	82	/	3200	/	52	Ø	13	8	Ø	
	14.6.	228	1:640	1:160	415	4070	106	/	600	Ø	288	140	13	8	150	
	5.7.	234	1:640	Ø	342	2980	93	/	1600	Ø	280	89	14	15	191	
	29.7.	208	1:640	Ø	353	2710	81	2,6	1200	/	78	12	6	5	21	

Fortsetzung von Tabelle 19.

	RF A-ICS IU/ml	RF RAHA Titer	IgA	IgG	IgM	CRP	ASL	ANA	Diagnose
				mg/dl		mg/dl	IU/ml	Titer	
30. M.K.	Ø	Ø	409	888	162	/	/	/	akute infektiöse Arthritis
31. G.I.	Ø	Ø	297	1190	53	15,6	100	/	Oberschenkelfraktur
32. H.K.	Ø	Ø	510	1620	211	/	50	1:20	Polymyalgia rheumatica
33. T.H.	Ø	Ø	221	1120	136	/	100	1:3200	Sklerodermie
34. P.E.	Ø	Ø	171	1490	141	Ø	100	1:20	vaskuläre Neuritis
35. P.M.	Ø	Ø	/	/	/	/	/	1:50	Morbus Bechterew
36. T.L.	Ø	Ø	/	/	/	/	/	1:20	Diabetes mellitus
37. K.C.	Ø	Ø	319	1540	1410	/	/	1:200	Plasmocytom
38. R.H.	Ø	Ø	216	1180	186	/	55	1:20	Enterocolitis
39. R.H.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	50	/	Coxa valga
40. P.C.	Ø	Ø	/	/	/	/	/	1:400	Sklerodermie
41. L.V.	Ø	Ø	/	/	/	3,0	/	1:50	Sklerodermie
42. B.O.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	100	/	Meniskusläsion
43. S.P.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	Ganglion
44. F.E.	Ø	Ø	/	/	/	/	/	1:200	chron. Emphysembronchitis
45. T.H.	Ø	Ø	/	/	/	/	/	1:800	Sklerodermie
46. B.P.	Ø	Ø	/	/	/	/	800	/	Verdacht auf AIDS
47. S.B.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	100	/	Hüftdysplasie

Fortsetzung von Tabelle 19.

	RF A-ICS IU/ml	RF RAHA Titer	IgA	IgG	IgM mg/dl	CRP mg/dl	ASL IU/ml	ANA Titer	Diagnose
48. R.E.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	Patellaluxation
49. D.R.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	100	/	Bänderruptur
50. R.B.	Ø	Ø	/	/	/	/	50	/	Bänderläsion
51. S.I.	Ø	Ø	/	/	/	1,7	200	/	Hüftkopfnekrose
52. J.K.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	100	/	Lumboischialgie
53. N.R.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	100	/	Hallux valgus
54. B.D.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	Coxa valga
55. J.C.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	Os tibeale externum
56. D.W.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	400	/	Schulterluxation
57. L.I.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	50	/	Hallux valgus
58. L.C.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	Metallentfernung
59. C.J.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	400	/	Coxa valga
60. K.P.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	habituelle Patellaluxation
61. K.S.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	100	/	Hallux valgus
62. R.I.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	100	/	Coxa valga
63. L.A.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	Ø	/	Meniskusläsion
64. H.P.	Ø	Ø	/	/	/	/	200	/	Ganglion
65. D.G.	Ø	Ø	/	/	/	1,5	200	/	chron. Osteomyelitis
66. H.C.	Ø	Ø	/	/	/	/	200	/	Meniskusläsion

Fortsetzung von Tabelle 19.

	RF A-ICS IU/ml	RF RAHA Titer	IgA	IgG mg/dl	IgM	CRP mg/dl	ASL IU/ml	ANA Titer	Diagnose
67. V.B.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	Varisierungsosteotomie
68. K.K.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	Prothesenwechsel
69. B.M.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	100	/	Hernia inguinalis
70. C.Z.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	Oberarmpseidarthros
71. W.G.	Ø	Ø	/	/	/	8,5	200	/	akute Lumboischialgie
72. S.E.	Ø	Ø	/	/	/	/	800	/	Metallentfernung
73. T.H.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	100	/	akute Lumboischialgie
74. P.S.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	100	/	Unterarmtumor
75. T.G.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	Unterschenkelfraktur
76. K.A.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	Chondropathia patellae
77. G.H.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	50	/	Hallux valgus
78. M.I.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	50	/	Meniskusläsion
79. W.G.	Ø	Ø	/	/	/	3,7	200	/	akute Lumboischialgie
80. K.U.	Ø	Ø	/	/	/	1,6	Ø	/	Femurfraktur
81. B.F.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	100	/	Krallenzehe
82. W.E.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	50	/	Schenkelhalszyste
83. K.C.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	400	/	Hallux valgus bds.
84. T.G.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	Ganglion
85. A.D.	Ø	Ø	/	/	/	4,5	50	/	Wirbelkörperfraktur

Fortsetzung von Tabelle 19.

	RF A-ICS IU/ml	RF RAHA Titer	IgA	IgG	IgM	CRP mg/dl	ASL IU/ml	ANA Titer	Diagnose
86. R.E.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	50	/	Muskelriß
87. Z.E.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	50	/	Tietze-Syndrom
88. L.S.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	Schraubenentfernung
89. S.A.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	100	/	Ganglion
90. K.R.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	Morbus Köhler
91. W.G.	Ø	Ø	/	/	/	3,7	100	/	rezid. Synovitis im Kniegelenk
92. B.S.	Ø	Ø	/	/	/	/	50	/	Meniskusläsion
93. E.U.	Ø	Ø	/	/	/	12,4	50	/	Humerusfraktur
94. K.M.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	100	/	Unterarmfraktur
95. P.M.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	800	/	Hallux valgus bds.
96. P.W.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	Lumboischialgie
97. B.D.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	rezidiv. Lumbalgien
98. M.S.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	100	/	Coxa valga
99. L.V.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	Krallenzehe
100.W.M.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	Hüftgelenksdysplasie
101.S.G.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	100	/	Hüftprothesenwechsel
102.W.M.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	Unterschenkelfraktur
103.H.U.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	50	/	Hallux valgus

Fortsetzung von Tabelle 19.

	RF A-ICS IU/ml	RF RAHA Titer	IgA	IgG	IgM	CRP mg/dl	ASL IU/ml	ANA Titer	Diagnose
				mg/dl					
104. M.C.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	Coxa valga
105. G.C.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	/	/	Osteomyelitis (Staphylococcen)
106. S.M.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	100	/	Meniskusläsion
107. B.C.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	100	/	Ganglion
108. L.A.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	100	/	Meniskopathie
109. B.H.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	400	/	Tibiapseudarthrose
110. P.M.	Ø	Ø	/	/	/	/	100	/	Chondropathia patellae
111. T.M.	Ø	Ø	/	/	/	/	200	/	Meniskopathie
112. B.R.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	400	/	Epicondylitis
113. H.E.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	100	/	Hallux valgus bds.
114. K.E.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	Plattenentfernung
115. S.E.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	Materialentfernung
116. K.R.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	200	/	Hallux flexus
117. W.H.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	400	/	Meniskusläsion
118. K.B.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	50	/	Hallux valgus
119. K.L.	Ø	Ø	/	/	/	3,3	50	/	Dupuytrensche Kontraktur
120. N.K.	Ø	Ø	/	/	/	Ø	400	/	Idiopathische Hüftkopfnekrose

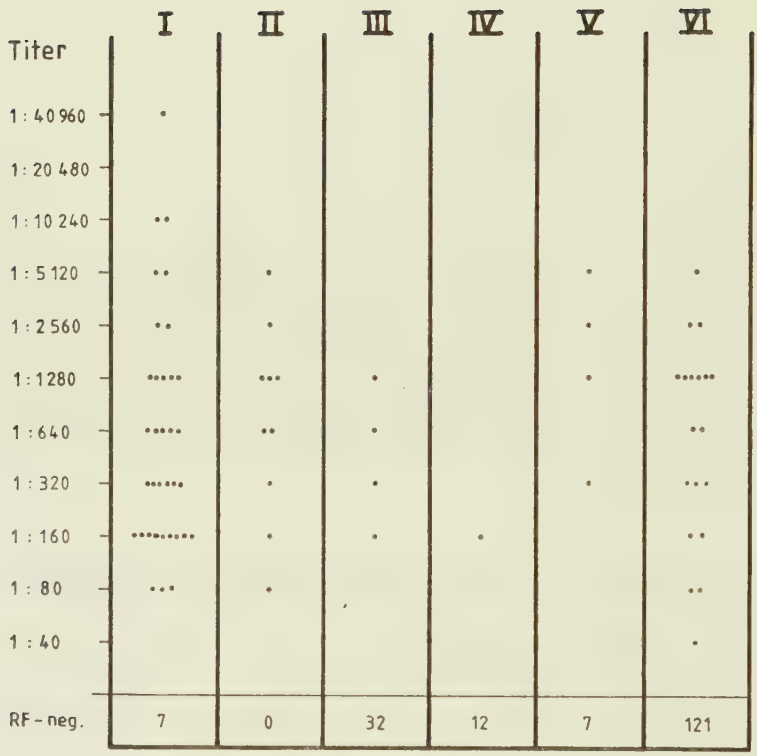

Abb. 4. RF-Konzentrationen (RAHA-Test) in den Gruppen I - VI

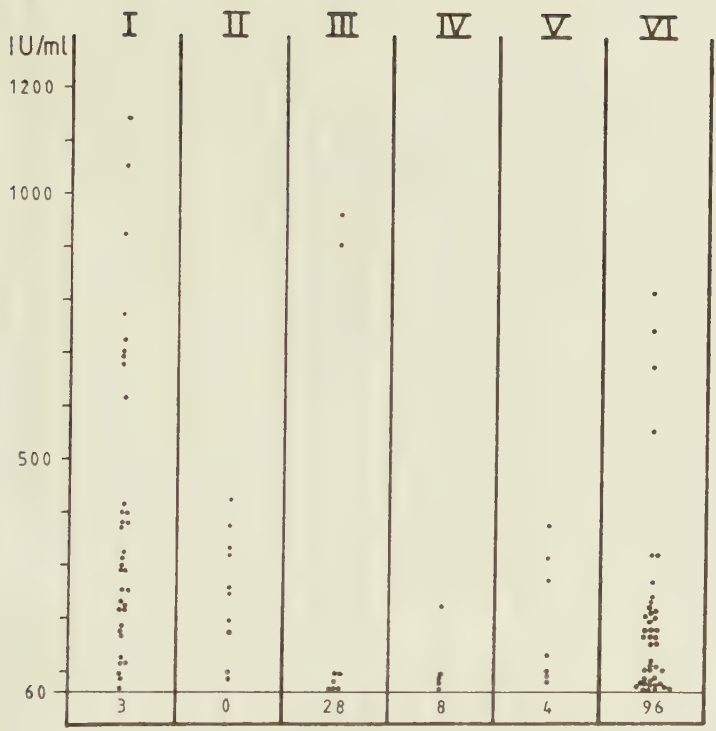

Abb. 4 RF-Konzentrationen (Auto-ICS) in den Gruppen I - VI

Folgende Werte aus der Gruppe I konnten nicht berücksichtigt werden: 4080, 4040, 2400 und 1490 IU/ml, sowie 1300 IU/ml aus der Gruppe VI.

In der Abb. 5 konnten folgende Wertepaare nicht berücksichtigt werden: 1490 IU/ml - 1:1280, 2400 IU/ml - 1:40960, 4040 IU/ml - 1:10240, 4080 IU/ml - 1:10240.

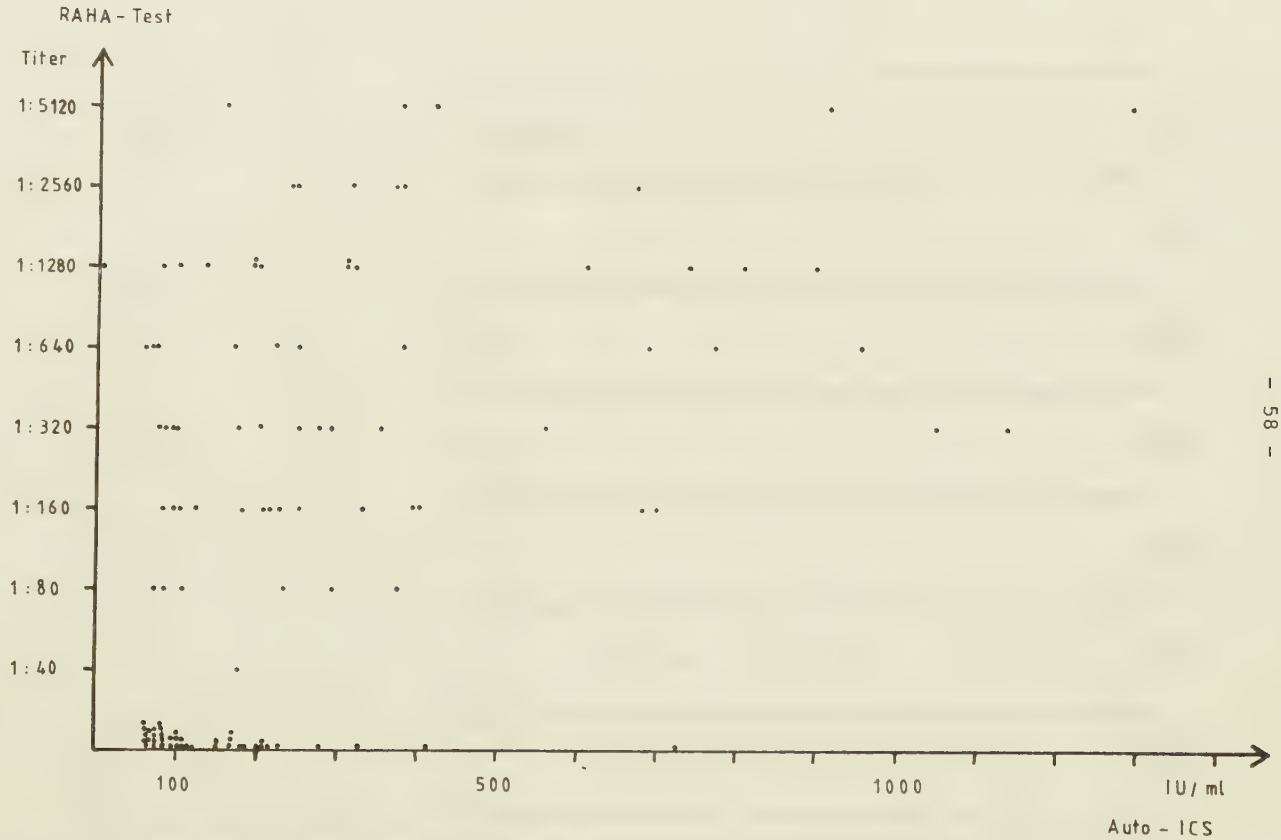

Abb. 5. RF-Konzentrationen ermittelt mit dem Auto- ICS und dem RAHA-Test

Tabelle 20. Übersicht über die Anzahl der RF-positiven und RF-negativen Seren in den einzelnen Gruppen

	I		II		III		IV		V		VI	
	A-ICS	RAHA	A-ICS	RAHA	A-ICS	RAHA	A-ICS	RAHA	A-ICS	RAHA	A-ICS	RAHA
RF-pos.	39	35	10	10	8	4	5	1	7	4	44	19
RF-neg.	3	7	0	0	28	32	8	12	4	7	96	121
Σ	42	42	10	10	36	36	13	13	11	11	140	140

V. DISKUSSION

Die Zahl der Labormethoden zur Diagnostik und Verlaufskontrolle rheumatischer Krankheiten ist in letzter Zeit stark angewachsen. Im Mittelpunkt steht auch heute noch die Bestimmung des Rheumafaktors mit verschiedenen Methoden. Daneben gibt es ein Spektrum immunologischer und proteinchemischer Methoden, die sich mehr oder weniger gut zur Feststellung, Verlaufskontrolle und Differentialdiagnose der rheumatoiden Arthritis eignen.

In der vorliegenden Studie wurden zahlreiche Methoden der Rheumaserologie mit teilweise spezifischen und teilweise unspezifischen Eigenschaften bei RA und anderen rheumatischen oder degenerativen Erkrankungen angewendet und ihre klinische Bedeutung geprüft: Als Aktivitätskriterien wurden CRP, Immunglobuline und BSG verwendet.

Rheumafaktoren

Die Rheumafaktoren wurden vergleichend mit zwei verschiedenen Methoden bestimmt. Diese unterscheiden sich erheblich durch unterschiedliche Reaktionen gegen die einzelnen Rheumafaktoren und durch unterschiedliche Empfindlichkeit und Spezifität. Bei der nephelometrischen Methode wird Human-IgG als Antigen und beim RAHA-Test Kaninchen-IgG verwendet. Die unterschiedlichen antigenen Determinanten der verschiedenen IgG-Moleküle reagieren natürlich mit unterschiedlichen Antikörpern. Pope und McDuffy untersuchten 1981 verschiedene Spezies von IgG in Bezug auf ihre Empfindlichkeit für IgG-RF und IgM-RF im Radioimmunassay (30). Beim Nachweis von IgM-RF war das Human-IgG dem Kaninchen-IgG in Bezug auf die Empfindlichkeit überlegen. Die Positiv-Rate für IgM-RF lag allerdings auch mit Kaninchen-IgG bei 100 %. Alle IgG-Spezies

waren in der Lage IgG-RF nachzuweisen. Kaninchen-IgG (68 % positiv) war jedoch empfindlicher im Nachweis als Human-IgG (58 % positiv). Ähnliche Ergebnisse bezüglich der RF-Spezifität des Human-IgG und des Kaninchen-IgG wurden schon 1978 von Stankaitiene und Mitarbeitern (31) gefunden. Außerdem stellte diese Arbeitsgruppe noch fest, daß die Reaktion mit Human-IgG thermostabile und thermolabile IgM-Anti-Immunglobuline miteinschloß, aber in der Reaktion mit Kaninchen-IgG nur thermostabile Antikörper aktiv waren. Während diese Ergebnisse eigentlich mehr für die Anwendung von Human-IgG sprechen, muß hier entgegengehalten werden, daß positive Tests mit Kaninchen-IgG spezifischer für die RA sind als Tests mit Humanglobulin (32, 33).

Beurteilt man die Empfindlichkeit und RA-Spezifität der beiden RF-Nachweismethoden dieser Studie, so kommt man zu folgendem Ergebnis. Die nephelometrische Methode zeigte mit 39 positiven Ergebnissen für 42 RA-Seren eine höhere Empfindlichkeit als der RAHA-Test, dessen Empfindlichkeit bei nur 35 positiven Ergebnissen lag. Dagegen zeichnete sich der RAHA-Test durch eine höhere RA-Spezifität mit 28 positiven Ergebnissen für die 200 Seren der Gruppen II - VI aus. Die Spezifität des Auto-ICS war erheblich geringer als die des RAHA-Tests mit 64 positiven Ergebnissen für die Seren der Gruppen III - VI. Dieses Ergebnis bestätigt die Aussage von Schulze und Geiler, welche besagt, daß die Empfindlichkeitssteigerung einer jeden RF-Nachweismethodik regelmäßig zu Lasten ihrer Spezifität für die RA geht (34).

Trotz der Tatsache, daß Kaninchen-IgG empfindlicher als Human-IgG beim Nachweis von IgG-RF reagiert, kann man davon ausgehen, daß IgG-RF beim RAHA-Test nur zu einem geringem Grade in die Reaktion miteingeht, da IgG-Antikörper nur ineffiziente Agglutinatoren - verglichen mit IgM-Antikörpern -

sind (35). Die höhere RA-Spezifität der Tests mit Kaninchen-IgG könnte daher auf Rheumafaktoren der Immunglobulinklasse M mit Spezifität für antigene Determinanten des Kaninchen-IgG zurückzuführen sein. Da auch Human-IgG in der Lage ist, mit IgG-RF zu reagieren, ist an die Möglichkeit zu denken, daß IgG-RF in die nephelometrische Methode miteingeht. Ob allerdings die gebildeten Komplexe, trotz des niedrigeren Molekulargewichts des IgG-Moleküls, groß genug sind, um zur Lichtstreuung zu führen, bleibt offen. Denkbar wäre, daß IgG-RF-Aggregate, die wie berichtet wird, in der Lage sind, mit normalem aggregierten IgG zu reagieren (36), in die RF-Messung miteingehen.

Einen Bezug der RF-Konzentration zum klinischen Verlauf der RA konnten wir nicht feststellen. In der Gruppe mit geringer Krankheitsprogredienz (Tabelle 8) fanden wir hohe RF-Konzentrationen mit dem Auto-ICS; die RF-Konzentrationen mit dem RAHA-Test lagen etwas niedriger. Bei den beiden Patienten mit sehr schwerem Verlauf (Tabelle 11) wurden sowohl mit dem Auto-ICS (119 und 183 IU/ml) als auch mit dem RAHA-Test (negativ und 1:160) niedrige RF-Konzentrationen bestimmt. Auch Hicks und Mitarbeiter berichteten von nur schwachen Korrelationen zwischen der klinischen Aktivität und der RF-Aktivität, ermittelt mit der kinetischen Nephelometrie ($r = 0,47$) und einem Latex-Test ($r = 0,43$) (37).

Eine hohe Korrelation zwischen den beiden RF-Nachweismethoden konnte nicht festgestellt werden (Abb. 5). Es gab sowohl Patienten, bei denen die mit dem Auto-ICS ermittelten Werte höher lagen, als auch solche, deren Werte mit dem RAHA-Test höher lagen. Zumeist lieferte jedoch das Auto-ICS höhere Werte. Zum Teil lassen sich diese unterschiedlichen Ergebnisse auf die unterschiedlichen Antigene (Human-IgG und Kaninchen-IgG), die bei den beiden Methoden verwendet werden, zurückführen.

Zirkulierende Immunkomplexe

Das gehäufte Vorkommen von komplexgebundenen 7S (IgG) und 19S (IgM) Rheumafaktoren weist auf die Bedeutung der RF enthaltenden Immunkomplexe von "intermediärer" und 22S Größe hin (38, 39). Pope und Mitarbeiter zeigten 1975, daß die "intermediären Komplexe", die zwischen den 6,6S und 19S Komponenten des normalen Serums sedimentieren, auf Selbst-Assoziation von IgG-Rheumafaktoren zurückzuführen waren (36). Jedes IgG-RF-Molekül kann sowohl als Antigen als auch Ak dienen, wodurch es zur Ausbildung von zwei Ag-Ak-Brücken für jedes IgG-RF-Dimer und somit einer cyclischen Struktur kommt. Gleichzeitig bleibt jedem Molekül des Dimers eine Ak-Bindungsstelle frei, wodurch es zu weiterer, konzentrationsabhängiger Aggregation kommen kann. Die antigenen Determinanten, die für die Selbst-Assoziation der IgG-Rheumafaktoren verantwortlich sind, wurden noch nicht identifiziert, jedoch deutet alles darauf hin, daß diese antigenen Determinanten auf den Fc-Fragmenten der Moleküle zu finden sind (36). Die 22S-Komplexe werden durch Reaktion der IgM-Rheumafaktoren mit autologem IgG gebildet (40). Falus und Mitarbeiter berichteten vom Ansteigen des RF-Titers nach Behandlung der Seren und Synovialflüssigkeiten von RA-Patienten mit schwacher Säure (41). Diese Demaskierung von "verstecktem" RF korrelierte mit den RF-Immunkomplexen von "intermediärer" und 22S Größe. Sie fanden in 36 % der RA-Seren "versteckten" RF (in seronegativen Fällen häufiger als in seropositiven). Am häufigsten (88 %) wurde maskierter RF in den Seren von Patienten mit rheumatoider Vaskulitis nachgewiesen. Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme, daß große Komplexe, größer als 19S, die IgG-RF und wahrscheinlich auch IgM-RF enthalten (42), eine große Rolle in der Pathogenese der rheumatoiden Vaskulitis spielen (43).

Wie schon erwähnt wurde, finden sich solche "intermediären Komplexe" und schneller sedimentierende Komplexe auch in den Synovialflüssigkeiten der RA-Patienten (39, 44). Die Anwesenheit von IC in Synovialflüssigkeiten ist mit erniedrigten Komplementspiegeln verbunden. Cecere und Mitarbeiter erklärten den C3-Verbrauch mit der Aktivierung des Komplementsystems durch die Immunkomplexe, da in den Synovialflüssigkeiten von Patienten mit degenerativen Erkrankungen keine erniedrigten C3-Spiegel gefunden worden sind. Das rheumatoid veränderte Synovium ist in der Lage, viele oder alle der immunologisch wirksamen Moleküle lokal zu synthetisieren (45). Die aktive Ak-Synthese der Synovialmembran führt zur lokalen IC-Bildung, die in den Synovialflüssigkeiten dieser Patienten meist gefunden wird und die auch in den lokalen Komplementverbrauch mündet (46). Dieser Aktivierung des Komplementsystems werden die entzündlichen Veränderungen des Gelenks zugeschrieben.

Da viele Autoren vom Vorkommen von CIC in RA-Seren berichten (25, 47, 48, 49, 50), untersuchten wir die Patientenseren der Gruppe I auf CIC. In ca. 30 % der untersuchten Seren fanden wir erhöhte Werte für die IgG-Komponente und in 23 % für die IgM-Komponente. Wir berechneten die Korrelationen der RF-Konzentration mit der IgG-Komponente und der IgM-Komponente sowie mit der Summe der CIC und fanden in keinem Fall eine positive Korrelation.

C-reaktives Protein

Wir bildeten eine Patientengruppe mit gutartigem Verlauf der RA, die sich aus den ersten fünf Patienten der Tabelle 8 zusammensetzt. Es handelt sich hierbei um Patienten, der Klasse I und IIa und des Stadiums I und II, bei denen die RA seit mindestens 15 Jahren besteht. Bei drei Patienten dieser Grup-

pe wurde das Serum auf CRP untersucht, konnte jedoch nie nachgewiesen werden. Dies und die Ergebnisse der CRP-Bestimmungen bei 17 weiteren Patienten mit schwerem Verlauf der RA, bei denen 15mal CRP gefunden und nur 2mal nicht nachgewiesen werden konnte, führen zu der Annahme, daß das Fehlen von CRP als ein prognostisch günstiges Zeichen zu werden ist. Diese Annahme wird von den Ergebnissen der Arbeitsgruppe Mallya et al unterstützt, die mehrere Laborparameter mit klinischen Merkmalen der RA korrelierte und höchste Korrelationskoeffizienten für CRP-Werte (r = 0,641) fand (1).

Immunglobuline

Die von Stojan und Hasler beschriebenen niedrigen Konzentrationen der Immunglobuline im Zusammenhang mit einem benignen Verlauf der RA (15), konnten wir nicht bestätigen. Bei drei Patienten mit benignem Verlauf erhielten wir stark erhöhte IgA-Werte, IgG-Werte über 1000 mg/dl, lediglich die IgM-Werte in niedrigen Konzentrationen. Eine Korrelation zwischen dem RF und den Immunglobulinen konnten wir nicht nachweisen.

Antinukleäre Antikörper

Die Häufigkeit von ANA mit der indirekten Immunfloureszenz reicht von weniger als 10 % bis zu mehr als 70 % je nachdem welches Substrat verwendet worden ist und welcher Titer als signifikant betrachtet worden ist (51). Von den 13 ANA-Untersuchungen der Gruppe I fielen 85 % positiv aus, d.h. hatten einen Titer von mindestens 1:20. ANA kommen in den drei Immunglobulinklassen G, M und A vor. Weder eine Immunglobulinklasse noch eine Kombination von Ig-Klassen ist in den Seren von RA-Patienten vorherrschend (51). Von besonderem Interesse ist die Beziehung der Rheumafaktoren zur ANA-Aktivität, von der Hannestad und Johannessen 1976 zum erstenmal

berichteten. Sie beschrieben ein Serum, das Antikörper gegen IgG enthielt, welche auch ANA-Aktivität zeigten (52). Aitcheson und Mitarbeiter fanden in der Hälfte der von ihnen untersuchten RA-Seren Rheumafaktoren, die mit nukleären Komponenten kreuzreagierten. Es ist noch nicht geklärt, ob diese duale Reaktivität der Antikörper eine echte Kreuzreaktion in dem Sinne ist, daß beide Antigene eine gemeinsame Strukturkomponente haben oder, daß es ein Beispiel ist für die Multispezifität der Antikörper für unterschiedliche Antigene, die strukturell nicht miteinander verwandt sind.

Für die klinische Beurteilung der RA spielen folgende Gesichtspunkte unter anderem eine große Rolle: Beurteilung des Schweregrads, Beurteilung der Therapieerfolge, Differenzierung gegenüber anderen Krankheitsbildern des rheumatischen Formenkreises und schließlich die Diagnosestellung selbst. In der Literatur wird noch immer auf die hohe Zahl seronegativer Patienten hingewiesen, die nur anhand der klinischen Symptomatik in die Diagnostik einbezogen werden. Aus anderen Arbeiten geht hervor, daß etwa 15 % aller Patienten seronegativ sind, d.h. im Serum Rheumafaktor nicht nachweisbar ist. In eigenen Untersuchungen fanden sich nur 2 Patienten, bei denen der RF mit beiden Methoden nicht nachweisbar war. Bei weiteren 4 Patienten war der Rheumafaktor mit dem RAHA-Test negativ, konnte dagegen mit dem Auto-ICS nachgewiesen werden. Dies bedeutet, daß die Diagnostik verbessert wird, wenn der RF mit zwei Methoden bestimmt wird. Obwohl bei allen teilweise negativen Fällen der RAHA-Test keine positive Reaktion zeigt, ist es nicht zu empfehlen, nur mit der kinetischen Nephelometrie zu arbeiten, da die Methode eine hohe Anzahl positiver Befunde bei anderen Erkrankungen, besonders im Kreis der degenerativen und sonstigen entzündlichen Erkrankungen, aufweist.

Für die Verlaufskontrolle eignet sich nach unseren Ergebnissen mehr die BSG und das CRP als der Titer des RF. Wir fanden extrem hohe Titer mit beiden Methoden bei kurzem und benignem Verlauf, niedrige dagegen bei langjährigen chronischen Erkrankungen. Im Verlauf der Therapie stiegen die Titer trotz klinischer Besserung in einzelnen Fällen mit beiden Methoden an.

Auch Beziehungen zwischen Schweregrad der Erkrankung und Höhe der Werte der Rheumafaktoren ließen sich nicht nachweisen. In einigen Tabellen sind die Patienten nach Klassen und Stadien geordnet und die Werte der Rheumafaktoren sind angegeben. Es zeigt sich keine charakteristische Beziehung zwischen diesen Laborwerten und den Angaben zu Stadium und Schweregrad der Erkrankung. Vielmehr hatten zwei Patienten mit besonders schwerem Krankheitsbild niedrige Titer.

Ein Test zur Diagnostik der RA ist mit keiner der beiden Methoden gefunden, da sie teilweise auch bei degenerativen Erkrankungen der Gelenke, bei Leber- und Tumorkrankheiten u.a. positiv werden. Auch zur Abgrenzung einer Kollagenose ist die Bestimmung der ANA zwar vielfach empfohlen, kann aber nicht als absolut sicher gelten. Erhöhte ANA-Werte fanden wir auch bei der autoimmunen Form der chronischen Hepatitis und in einzelnen Fällen in allen anderen Gruppen.

Im ganzen gesehen, kann das Spektrum der angewandten Methoden bei der RA nicht zu klein angelegt werden. Nur aus der breitbasigen Untersuchung ergibt sich das Krankheitsbild mit seinen immunologischen und entzündlichen Eigenschaften.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Zahlreiche Labormethoden können zur Diagnostik und Verlaufskontrolle rheumatischer Erkrankungen angewendet werden. Neben bewährten Parametern wie BSG, CRP, ASL und RF werden neuerdings auch neue Methoden, besonders aus der Immunologie, angewendet, z.B. Bestimmung der zirkulierenden Immunkomplexe, der antinukleären Autoantikörper. Zur Bestimmung des Rheuma-Faktors können verschiedene Verfahren verwendet werden, nämlich der Latex-Test, der Hämagglutinations-Test und die kinetische Nephelometrie.

In vorliegender Arbeit wurden mehrere Teste geprüft. Bei der Bestimmung des RF wurden ein Hämagglutinations-Test mit einem nephelometrischen Test verglichen. Für die Bestimmung des C-reaktiven Proteins wurde ebenfalls ein kinetisch nephelometrischer Test verwendet.

Es zeigte sich, daß von den zwei Methoden zur Bestimmung des RF die nephelometrische Methode eine höhere Empfindlichkeit aufwies. Von 113 positiven Proben waren nur 73 auch mit dem Hämagglutinations-Test positiv. Dagegen war der Hämagglutinations-Test deutlich spezifischer. Die mit der nephelometrischen Methode positiven Proben stammten nur zu 43,3 % von Patienten mit RA oder mit Verdacht auf RA, die mit dem Hämagglutinations-Test positiven Proben dagegen zu 61,6 %. Eine deutliche Korrelation zwischen den beiden Methoden war nicht nachweisbar. Auch eine Beziehung des RF zur Aktivität des Krankheitsprozesses, zur Dauer der Erkrankung und zur Schwere der Veränderungen war für keine der beiden Methoden nachzuweisen.

Als weitere Parameter wurden die zirkulierenden Immunkomplexe, die antinukleären Antikörper, die Immunglobuline und das C-reaktive Protein bestimmt. ANA waren bei 85 % der Patienten mit RA nachweisbar. Diese waren meist niedrigtitrig, erreichten aber Titerstufen bis 1:400. In 30 % der Seren von RA-Patienten fanden sich erhöhte Werte der IgG-Komponente der CIC, in 23 % erhöhte Werte der IgM-Komponente.

Für die Verlaufskontrolle bewährte sich das CRP am besten. Dagegen ließ sich kein Zusammenhang zwischen Immunglobulinen und Krankheitsaktivität feststellen.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1) MALLYA R.K., VERGANI D., TEE D.E.H., BEVIS L., DE BEER F.C., BERRY H., HAMILTON E.D.B., MACE B.E.W., PEPYS M.B.:
Correlation in rheumatoid arthritis of concentrations of plasma C3d, serum rheumatoid factor, immune complexes and C-reactive protein with each other and with clinical features of disease activity
Clin. exp. Immunology (1982) 48, 747 - 753

2) HEIMER R. ana LEVIN F.M.:
On the distribution of rheumatoid factors among the immunoglobulins
Immunochem. 3 (1966) 1

3) PANUSH R.S., BIANCO N.E. and SCHUR P.H.:
Serum and synovial fluid IgG, A and M antigammaglobulins in rheumatoid arthritis
Arth. Rheum. 14 (1971) 737

4) RIERA C.M., RISEMBERG A., STRUSBERG A., et al.:
A simple method for detection of IgG rheumatoid factor
J. of Immunol. Meth. 15 (1977) 223

5) SINGER J.M. and PLOTZ C.M.:
The latex fixation test. II. Results in rheumatoid arthritis
Am. J. Med. 21 (1956) 893

6) CATS A. and KLEIN F.:
Quantitative aspects of the latex fixation and Waaler-Rose tests
Ann. Rheum. Dis. 29 (1970) 663

7) ADAMS L.E., HERZIG E. and HESS E.V.:
Laboratory Tests in rheumatic diseases
J. Amer. Med. Technol. 40 (1978) 371 - 379

8) JONES W.L. and WIGGINS G.L.:
A study of rheumatoid arthritis factor test kits
Amer. J. Clin. Path. 60 (1973) 703

9) JONES W.L. and WIGGINS G.L.:
A study of rheumatoid arthritis factor test kits
Amer. J. Clin. Path. 62 (1974) 128

10) ADAMS L.E., BRINER D.O. and HESS E.V.:
Evaluation of rheumatoid factor test kits
XIV International Congress of Rheumatology
June 1977, San Francisco, Calif. (abstr.)

11) TAYLER R.N., FULFORD K.M. and JONES W.L.:
Relation of variation in results of rheumatoid factor tests by use of a serum reference preparation
J. Clin. Microbiol. 5 (1977) 92

12) WAALER E.:
On occurrence of factor in human serum activating specific agglutination of sheep blood corcuscles
Acta. Path. et microbiol. Scandinav. 17 (1940) 172 - 188

13) ROSE H.M., RAGAN C., PEARCE E. and LIPMAN M.O.:
Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 68 (1948) 1 - 6

14) VEYS E.M. and CLAESSENS H.E. :
Serum levels of IgG, IgM and IgA in rheumatoid arthritis
Ann. Rheum. Dis. 27 (1968) 431 - 440

15) STOJAN B. und HASLER F.:
Benigne Form der rheumatoiden Arthritis, assoziiert mit niedrigen IgG-, IgM-, IgA- und C3-Proaktivator-Konzentrationen im Serum
Z. Rheumatol. 39 (1980) 182 - 189

16) HALPERN G.M. et LEVY C.:
IgE sériques élevées et Lévamisole
Méd. et Hyg. 37 (1979) 110 - 112

17) HARD E.R. and ZIFF M.:
Parameters of improvement in patients with rheumatoid arthritis treated with Cyclophosphamide
Arthritis and Rheumatism 17 (1974) 72--78

18) LORBER A., SIMON T., LEEB J., PETER A. and WILCOX S.:
Chrysotherapy, suppression of immunoglobulin syntheses
Arthritis and Rheumatism 21 (1978) 785 - 791

19) STOJAN B. und HASLER F.:
Immunologische Befunde im Serum und in der Gelenkflüssigkeit bei Patienten mit rheumatoider Arthritis
Zweiphasiger Verlauf der IgM und Rheumafaktoren unter D-Penicillamin-Therapie
Z. Rheumatol. 36 (1977) 194 - 199

20) LINN J.E., HARDIN J.G. and HALLA J.T.:
A controlled study of ANA-pos. RF-neg. Arthritis
Arthritis and Rheumatism Vol. 21, No. 6 (1978)

21) ALEXANDER W.R.M., BREMNER J.M. and DUTHIE J.J.R.:
Incidence of the antinuclear factor in human sera
Ann. Rheum. Dis. 19 (1960) 338 - 350

22) BARNETT E.V., NORTH A.F., CONDEMI J.J., JACOX R.F. and VAUGHAN J.H.:
Antinuclear factors in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis
Ann. Intern. Med. 63 (1965) 100 - 108

23) CORBETT M., DOWNES J.M. and SCHMID F.R.:
A clinical and serological study of rheumatoid arthritis
Ann. Rheum. Dis. 26 (1967) 487 - 493

24) CONDEMI J.J., BARNETT E.V., ATWATER E.C., JACOX R.F., MONGAN E.S. and VAUGHAN J.H.:
The significance of antinuclear factors in rheumatoid arthritis
Arthr. Rheum. 8 (1965) 1080 - 1093

25) ZUBLER R.H., NYDEGGER U., PERKIN L.H., FEHR K., MC CORMICK J., LAMBERT P.H. and MIESCHER P.A.:
Circulating and intra-articular immune complexes in patients with rheumatoid arthritis
The J. of Clin. Invest. 57 (1976) 1308 - 1319

26) MUNTHE E. and NATVIG J.B.:
Characterization of IgG complexes in eluates from rheumatoid tissue
Clin. Exp. Immunol. 8 (1971) 249 - 262

27) AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION
American rheumatism association criteria
Bull. Rheum. Dis. 9 (1958) 175 - 176

28) MÜLLER W. und SCHILLING F.:
Differentialdiagnose rheumatischer Erkrankungen
Aesopus Verlag GmbH München, Lugano (1977)

29) Beckman Instructions 015-556761 (1981)
Beckman Instruments, Inc., Clinical Instruments Division
Brea., CA 92621

30) POPE R.M. and MC DUFFY S.J.:
IgG rheumatoid Factor: analysis of various species of IgG for detection by radioimmunassay
J. Lab. Clin. Med. 97 (1981) 842

31) STANKAITIENE D.J., MATULIS A.A., GUOBYS H. and JUSENAITE J.P.:
Serum antiimmunglobulins reactive with human and rabbit IgG and other conditions
Arth. and Rheum. 21 (1978) 120

32) GRIEBLE H.G., BACH G.L., SZANTO M. and TRUMAN O.A.:
The serologic diagnosis of rheumatoid arthritis. The latex rabbit gamma-globulin test
J. Chronic. Dis. 21 (1969) 667 - 676

33) CHENG C.T. and PERSELLIN R.H.:
Studies with rabbit IgG-coated latex for the detection of rheumatoid factor
J. Med. 4 (1973) 88 - 95

34) SCHULZE A. und GEILER G.:
Methodik und Aussagewert eines immunfluoreszenzoptischen Nachweises von IgM-, IgG- und IgA-Rheumafaktoren
Z. Rheumatol. 38 (1979) 50 - 58

35) GREENBURY C.L., MOORE D.H. and NUNN L.A.:
Reaction of 7S and 19S components of immune rabbit antisera with human groups A and AB red cells
Immunology 6 (1963) 421 -433

36) POPE R.M., TELLER D.C. and MANNIK M.:
The molecular basis of self-association of IgG-rheumatoid factors
J. of Immunology 115 (1975) 365 - 373

37) HICKS J.M., HEICK M., FINLEY P., GALL E.P., MINNICH L. and WILLIAMS J.:
Rheumatoid factor activity by nephelometry correlated with clinical activity in rheumatoid arthritis
Am. J. Clin. Pathol. 78 (1982) 342 -345

38) CLARK R.A., ABRAHAM R.K., KYLE R. et al:
Gamma-globulin complexes in rheumatoid arthritis and hypergammaglobulinemic purpura
J. Rheumatol. 1 (1974) 54 - 65

39) HANNESTAD K.:
Presence of aggregated gamma-globulin in certain rheumatoid synovial effusion
Clin. Exp. Immun. 2 (1967) 511

40) FRANKLIN E.C., HOLMANN H.R., MÜLLER-EBERHARD H.J. and KUNKEL H.G.:
An unusual protein component of high molecular weight in the serum of certain patients with rheumatoid arthritis
J. Exp. Med. 105 (1957) 425

41) FALUS A., MERETEY K., BÖHM U. and BOZSOKY S.:
Complexed measurements in sera, synovial fluids and in immune complex fractions
Experientia 35/3 (1979) 413 - 414

42) WALLER M. and RICHARD A.J.:
The frequency of 7S rheumatoid factors and 22S complexes in human sera with positive latex test for rheumatoid factor
J. Rheumatol. 3 (1976) 337 - 345

43) SCOTT D.G.I., BACON P.A., ALLEN C., ELSON C.J. and WALLINGTON T.:
IgG rheumatoid factor, complement and immune complexes in rheumatoid synovitis and vasculitis: comparative and serial studies during cytotoxic therapy
Clin. exp. Immunolo. 43 (1981) 54 - 63

44) WINCHESTER R.J., AGNELLO V. and KUNKEL H.G.:
Gamma-globulin complexes in synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. Partial characterization and relationship to lowered complement levels
clin. exp. Immunolo. 6 (1970) 689 - 706

45) CECERE F., LESSARD J., MC DUFFY S. and POPE R.M.:
Evidence for the local production and utilization of immune reactants in rheumatoid arthritis
Arthritis and Rheumatism 25 (1982) No. 11

46) MALE D., ROITT I.M. and HAY F.C.:
Analysis of immune complexes in synovial effusions of patients with rheumatoid arthritis
Clin. exp. Immunolo. 39 (1980) 297 - 306

47) KUNKEL H.G., MÜLLER-EBERHARD H.J., FUDENBERG H.H. and TOMASI T.B.:
Gamma-Globulin complexes in RA and certain other conditions
J. Clin. Invest. 40 (1961) 117 - 129

48) SCHROHENLOHER R.E.:
Characterization of the gamma-globulin complexes present in certain sera having high titers of anti-gamma-globulin activity
J. Clin. Invest. 45 (1966) 501 - 512

49) SCHROHENLOHER R.E.:
Occurence of gamma-globulin complexes in serum and joint fluid of RA-patients
J. Exp. Med. 134 (1971) 286 - 295

50) NISHIMAKI T., KANO K. and MILGROM F.:
Studies on immune complexes in RA
Arthritis and Rheumatism 21 (1978) 639 - 644

51) AITCHESON C.T., PEEBLES C., JOSLIN F. and TAN E.M.:
Characteristics of antinuclear antibodies in rheumatoid arthritis
Arthr. Rheum. 23 (1980) 528 - 538

52) HANNESTAD K. and JOHANNESSEN A.:
Polyclonal human antibodies to IgG rheumatoid factor which cross-react with cell nuclei
Scand. J. Immunology 5 (1976) 541 - 547

DANKSAGUNG

Danken möchte ich Frau Prof. Dr. med. A. Rösler-Englhardt für das Überlassen des Themas und ihren Rat bei der Durchführung dieser Arbeit.

LEBENSLAUF

Ursula Marta Maria Bömmel

06.10. 1958	Geboren in Garitz (Bad Kissingen) Vater: Friedrich Bömmel Mutter: Marianne Bömmel geb. Schaub
1965 - 1971	Besuch der Volksschule in Garitz
1971 - 1975	Besuch der Realschule in Bad Kissingen
1975 - 1978	Besuch des Gymnasiums in Bad Kissingen
Juni 1978	Abitur
April 1979	Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der FU Berlin
06.05. 1985	3. Staatsexamen bestanden
24.05. 1985	Approbation erhalten

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen